

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la
Ciencia**



**EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN
HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE
MADRID: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Vicenta García Rosado

Bajo la dirección de los doctores
Vicente Domínguez Rojas y Andrés González Navarro

Madrid, 2008

- **ISBN: 978-84-692-1009-3**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA
CIENCIA



TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN HOSPITALES
PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA

MARÍA VICENTA GARCÍA ROSADO

MADRID 2008

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA
CIENCIA



EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

AUTOR: MARÍA VICENTA GARCÍA ROSADO

DIRECTORES:

DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

DR. D. ANDRES GONZÁLEZ NAVARRO

A mi madre:

***“tu alma está con Dios y tu amor
en mi corazón”***

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Don José Ramón Méndez Montesinos. “mi jefe” su entusiasmo y empeño en que hiciera esta tesis, no es la de un jefe sino la de un amigo.

Quisiera agradecer al Dr. D. Andrés González Navarro su permanente disponibilidad a solventar cualquier duda que surgiera en la obtención y manejo de los datos, así como cualquier cuestión relacionada con el Registro de Tumores.

A mi padre que tanto ha sufrido viéndome trabajar día tras día. En todo este tiempo nunca me ha faltado su apoyo y su aliento.

A mi hermana que me ha descargado, de otras obligaciones para que pudiera dedicar mi tiempo a elaborar esta tesis.

A mis sobrinos y mi cuñado que siempre comparten con ilusión mis proyectos.

También quisiera agradecer a Miguel Ángel su paciencia, durante tantos días, su apoyo tanto en lo personal como en lo profesional ha sido constante.

Quisiera agradecer al Dr. D. Carlos Gutiérrez su colaboración y su permanente disponibilidad para ayudarme en los problemas técnicos.

A mis amigos que han soportado con paciencia y cariño mis malos momentos.

Pero sobretodo y de una forma muy especial quiero agradecer al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas el haber confiado en mí para realizar esta tesis. Ha sido mi objetivo no defraudarle y espero haberlo conseguido.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	- 3 -
INTRODUCCIÓN	- 10 -
SITUACIÓN DEL PROBLEMA	- 10 -
SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER EN EL MUNDO	- 10 -
SITUACIÓN ACTUAL DE CÁNCER DE MAMA EN EL MUNDO	- 10 -
SITUACIÓN ACTUAL DE CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA	- 13 -
FACTORES DE RIESGO	- 15 -
EDAD	- 16 -
EDAD DE LA MENARQUIA Y MENOPAUSIA	- 16 -
EDAD DEL PRIMER HIJO	- 17 -
HISTORIA FAMILIAR	- 17 -
ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA	- 18 -
RADIACIONES	- 20 -
ESTILOS DE VIDA	- 20 -
LA DIETA	- 20 -
INGESTA DE GRASAS	- 21 -
CONSUMO DE CARNES ROJAS	- 21 -
INGESTA ALCOHÓLICA	- 22 -
TABACO	- 23 -
PESO	- 24 -
FACTORES HORMONALES	- 25 -
HORMONOTERAPIA DE SUSTITUCIÓN (HRT)	- 26 -
CONTRACEPCIÓN HORMONAL ORAL	- 28 -
ETNIA Y NIVEL SOCIOECONÓMICO	- 28 -
LACTANCIA	- 29 -
DIABETES	- 30 -
HORMONAS Y CARCINOGENESIS EN EL CÁNCER DE MAMA	- 31 -
CARCINOGENESIS MEDIADA POR ESTRÓGENOS	- 32 -
EVIDENCIA DE LA CARCINOGENESIS MEDIADA POR ESTRÓGENOS	- 32 -

MECANISMO DE ACTUACIÓN.....	- 33 -
CARCINOGENESIS MEDIADA POR PROGESTERONA	- 35 -
RECUERDO ANATÓMICO	- 36 -
HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.....	- 37 -
CARCINOMA IN SITU.....	- 37 -
CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS).....	- 37 -
CARCINOMA LOBULAR IN SITU (CLIS)	- 39 -
CARCINOMAS INVASIVOS.....	- 39 -
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN.....	- 39 -
CARCINOMA TUBULAR.....	- 40 -
CARCINOMA CRIBIFORME	- 41 -
CARCINOMA MUCINOSO O COLOIDE.....	- 41 -
CARCINOMA MEDULAR.....	- 41 -
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	- 41 -
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA BASADA EN EL PRONÓSTICO.....	- 42 -
HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER INVASIVO DE MAMA.....	- 44 -
FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS.....	- 46 -
FACTORES PRONÓSTICOS.....	- 46 -
AFECTACIÓN GANGLIONAR	- 46 -
TAMAÑO TUMORAL.....	- 47 -
DIFERENCIACIÓN TUMORAL (GRADO HISTOLÓGICO).....	- 48 -
RECEPTORES HORMONALES (RH)	- 48 -
EDAD.....	- 48 -
HER2/NEU.....	- 48 -
ÍNDICES DE PROLIFERACIÓN CELULAR	- 49 -
FACTORES PREDICTIVOS	- 50 -
RECEPTORES HORMONALES (RH)	- 50 -
HER2/NEU.....	- 50 -
MÁRGENES DE RESECCIÓN	- 51 -
OTROS FACTORES PROGNÓSTICOS Y PREDICTIVOS	- 51 -
ACTIVADORES E INHIBIDORES DE PLASMINÓGENO.....	- 51 -
TP53.....	- 52 -

PERFIL GENÉTICO.....	- 53 -
WVOX.....	- 53 -
DETERMINACION DEL RIESGO.....	- 53 -
CRIBADO EN EL CÁNCER DE MAMA.....	- 55 -
TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA.....	- 56 -
TRATAMIENTO LOCOREGIONAL.....	- 58 -
CIRUGÍA.....	- 58 -
TRATAMIENTO NO CONSERVADOR.....	- 58 -
TRATAMIENTO CONSERVADOR.....	- 59 -
RADIOTERAPIA ADYUVANTE DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA.....	- 60 -
RADIOTERAPIA ADYUVANTE POSTMASTECTOMÍA.....	- 61 -
TRATAMIENTO SISTEMICO.....	- 61 -
HORMONOTERAPIA.....	- 61 -
QUIMIOTERAPIA.....	- 63 -
OBJETIVOS.....	- 64 -
SUJETOS Y MÉTODOS.....	- 65 -
DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER.....	- 65 -
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE MAMA.....	- 66 -
VARIABLES UTILIZADAS.....	- 67 -
DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC.....	- 67 -
DATOS DE FILIACIÓN.....	- 67 -
DATOS DEL DIAGNÓSTICO.....	- 68 -
DATOS DEL TUMOR.....	- 70 -
DATOS DEL TRATAMIENTO.....	- 77 -
DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.....	- 78 -
DE LAS VARIABLES MODIFICADAS/ TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES.....	- 80 -
DE LAS VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES PARA EL ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.....	- 85 -
TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....	- 86 -
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	- 86 -
ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	- 86 -
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	- 86 -

SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA	- 87 -
ANÁLISIS DE COX	- 87 -
RESULTADOS	- 88 -
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES DE NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO	- 88 -
CARACTERISICAS DE LA POBLACIÓN	- 88 -
EDAD	- 89 -
DETECCIÓN PRECOZ	- 90 -
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR	- 91 -
HISTOLOGÍA	- 91 -
LOCALIZACIÓN	- 93 -
EXTENSIÓN TUMORAL	- 94 -
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	- 95 -
AFECTACION GANGLIONAR	- 96 -
METÁSTASIS A DISTANCIA	- 96 -
ESTADIO TNM AJCC	- 97 -
TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO	- 98 -
TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES	- 99 -
RECEPTORES HORMONALES	- 99 -
TRATAMIENTO	- 100 -
SECUENCIA DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS	- 100 -
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	- 102 -
DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 103 -
POSIBLES ASOCIACIONES ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES DEL ESTUDIO	- 104 -
EDAD	- 104 -
EDAD Y GRUPOS HISTOLOGICOS	- 104 -
EDAD Y LOCALIZACION TUMORAL	- 105 -
EDAD Y EXTENSION TUMORAL	- 106 -
EDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN	- 107 -
EDAD Y AFECTACIÓN GANGLIONAR	- 108 -
EDAD Y METASTASIS A DISTANCIA	- 109 -
EDAD Y ESTADIO DEL TUMOR	- 109 -

EDAD Y TAMAÑO PATOLOGICO DEL TUMOR.....	- 110 -
EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES (TPM)	- 111 -
EDAD Y RECEPTORES HORMONALES	- 112 -
RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (RE).....	- 112 -
RECEPTORES DE PROGESTERONA (RP)	- 113 -
EDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 114 -
EDAD Y TRATAMIENTO.....	- 115 -
HISTOLOGIA	- 120 -
CARCINOMAS IN SITU Y EDAD	- 120 -
CARCINOMAS IN SITU Y LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	- 121 -
CARCINOMAS IN SITU Y RECEPTORES HORMONALES (RE Y RP)	- 121 -
CARCINOMAS IN SITU Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 122 -
CARCINOMAS IN SITU Y TRATAMIENTO	- 122 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y EDAD	- 124 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y LOCALIZACIÓN TUMORAL	- 126 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y EXTENSION TUMORAL.....	- 127 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	- 128 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y AFECTACIÓN GANGLIONAR.....	- 129 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y METASTASIS A DISTANCIA	- 130 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y ESTADIO TUMORAL	- 131 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y TAMAÑO PATOLOGICO DEL TUMOR.....	- 132 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES.....	- 133 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y RECEPTORES HORMONALES	- 133 -
RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (RE).....	- 133 -
RECEPTORES DE PROGESTERONA (RP)	- 134 -
CARCINOMA INVASIVO Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 135 -
CARCINOMA INVASIVO Y TRATAMIENTO.....	- 135 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS.....	- 139 -
RECEPTORES ESTROGÉNICOS Y EDAD.....	- 139 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y LOCALIZACIÓN TUMORAL	- 140 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y EXTENSION TUMORAL	- 141 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN	- 142 -

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y AFECTACION GANGLIONAR	- 143 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y METASTASIS A DISTANCIA.....	- 144 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y ESTADIO DEL TUMOR.....	- 145 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR PRIMARIO.....	- 146 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 147 -
RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y TRATAMIENTO.....	- 147 -
RECEPTORES DE PROGESTERONA	- 151 -
RECEPTORES PROGESTERONA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	- 151 -
RECEPTORES PROGESTERONA Y EXTENSION TUMORAL	- 151 -
RECEPTORES PROGESTERONA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN	- 152 -
RECEPTORES PROGESTERONA Y AFECTACION GANGLIONAR.....	- 153 -
RECEPTORES PROGESTERONA Y METASTASIS A DISTANCIA.....	- 154 -
RECEPTORES PROGESTERONA Y ESTADIO DEL TUMOR.....	- 154 -
ECEPTORES PROGESTERONA Y TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR.....	- 155 -
RECEPTORES PROGESTERONA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 156 -
RECEPTORES PROGESTERONA Y TRATAMIENTO	- 156 -
CAUSA DE MUERTE Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	- 160 -
CAUSA DE MUERTE	- 160 -
MORTALIDAD	- 161 -
CAUSA DE MUERTE Y EDAD	- 162 -
CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 165 -
CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGIA.....	- 167 -
CARCINOMAS IN SITU	- 167 -
CARCINOMAS INVASIVOS.....	- 167 -
CAUSA DE MUERTE Y LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	- 169 -
CAUSA DE MUERTE Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	- 171 -
CAUSA DE MUERTE Y AFECTACIÓN GANGLIONAR.....	- 172 -
CAUSA DE MUERTE Y METÁSTASIS A DISTANCIA	- 173 -
CAUSA DE MUERTE Y TAMAÑO PATOLOGICO DEL TUMOR	- 174 -
CAUSA DE MUERTE Y ESTADIO DEL TUMOR.....	- 176 -
CAUSA DE MUERTE Y RECEPTORES ESTROGÉNICOS.....	- 177 -
CAUSAS DE MUERTE Y RECEPTORES DE PROGESTERONA.....	- 178 -

CAUSAS DE MUERTE Y TRATAMIENTOS	- 179 -
CAUSAS DE MUERTE Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 182 -
SUPERVIVENCIA CARCINOMAS INVASIVOS DE MAMA	- 183 -
SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD	- 184 -
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 186 -
SUPERVIVENCIA Y GRUPOS CARCINOMAS INVASIVOS	- 189 -
SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL	- 192 -
SUPERVIVENCIA Y GRADO DE DIFERENCIACION	- 194 -
SUPERVIVENCIA Y ESTADIO DEL TUMOR	- 197 -
SUPERVIVENCIA Y AFECTACION GANGLIONAR	- 200 -
SUPERIVIVENCIA Y METÁSTASIS	- 203 -
SUPERIVIVENCIA Y TAMAÑO PATOLOGICO DEL TUMOR	- 205 -
SUPERVIVENCIA Y RECEPTORES HORMONALES	- 208 -
RECEPTORES ESTRÓGENOS	- 208 -
RECEPTORES PROGESTERONA	- 209 -
RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA	- 211 -
SUPERIVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 212 -
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTOS	- 213 -
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRURGICO	- 217 -
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRURGICO CONSERVADOR NO CONSEVADOR	- 218 -
FACTORES PRONOSTICOS DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESION DE COX	- 220 -
PRIMER MODELO DE COX	- 220 -
SEGUNDO MODELO DE COX	- 223 -
TERCER MODELO DE COX	- 225 -
DISCUSIÓN	- 227 -
DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM.	- 227 -
CONSIDERACIONES SOBRE VARIABLES EMPLEADAS	- 229 -
LA EXTENSIÓN TUMORAL	- 229 -
LOS TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES (TPM)	- 229 -
LA SUPERVIVENCIA	- 229 -
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	- 231 -
EDAD	- 232 -

LOCALIZACIÓN TUMORAL	- 233 -
EXTENSIÓN TUMORAL	- 233 -
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	- 234 -
AFECTACIÓN GANGLIONAR	- 234 -
METASTASIS.....	- 234 -
ESTADIO	- 235 -
TAMAÑO DEL TUMOR.....	- 235 -
TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES.....	- 236 -
RECEPTORES HORMONALES	- 237 -
HISTOLOGÍA	- 237 -
TRATAMIENTOS	- 238 -
ANÁLISIS BIVARIANTE	- 240 -
EDAD E HISTOLOGIA	- 240 -
EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 240 -
EDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN	- 241 -
EDAD Y AFECTACIÓN GANGLIONAR	- 241 -
EDAD Y METASTASIS.....	- 241 -
EDAD Y ESTADIO DEL TUMOR	- 242 -
EDAD Y TAMAÑO DEL TUMOR.....	- 242 -
EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	- 242 -
EDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 243 -
EDAD Y TRATAMIENTOS	- 243 -
HISTOLOGIA	- 244 -
CARCINOMA IN SITU Y EDAD.....	- 244 -
CARCINOMAS IN SITU Y RECEPTORES HORMONALES.....	- 244 -
CARCINOMAS IN SITU Y TRATAMIENTO	- 244 -
CARCINOMAS INVASIVOS Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES.....	- 246 -
RECEPTORES HORMONALES.....	- 248 -
MORTALIDAD	- 250 -
MORTALIDAD A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO	- 251 -
MORTALIDAD Y EDAD	- 251 -
SUPERVIVENCIA.....	- 252 -

SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	- 252 -
SUPERVIVENCIA Y EDAD	- 252 -
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 253 -
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍAS	- 254 -
SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.....	- 254 -
SUPERVIVENCIA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	- 255 -
SUPERVIVENCIA Y ESTADIO TUMORAL.....	- 255 -
SUPERVIVENCIA Y AFECTACION GANGLIONAR.....	- 256 -
SUPERVIVENCIA Y TAMAÑO DEL TUMOR	- 256 -
SUPERVIVENCIA Y METASTASIS	- 256 -
SUPERVIVENCIA Y RECEPTORES HORMONALES	- 257 -
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO	- 258 -
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	- 258 -
MODELO DE COX	- 259 -
CONCLUSIONES	- 261 -
BIBLIOGRAFÍA.....	- 263 -

INTRODUCCIÓN

SITUACIÓN DEL PROBLEMA

SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER EN EL MUNDO

En el año 2002, el programa GLOBOCAN de la OMS estima que existen 10,9 millones de nuevos casos de cáncer, que 6,7 millones de personas murieron por esta causa y que 22,4 millones viven con esta enfermedad.

Por sexo el cáncer sigue siendo más frecuente en hombres, estimándose en 5,8 millones de nuevos caso (53%); en las mujeres la incidencia se estima en 5 millones de nuevos casos (47%).

Si se mantienen las tasas actuales, dado el crecimiento y envejecimiento de la población mundial, se estiman para 2020, 15 millones de nuevos casos y 10 millones de fallecimientos.

En el año 2006 se estima que en Europa se han diagnosticado 3,2 millones de nuevos casos de cáncer y 1,7 millones de muerte por esta causa(1).

En Estado Unidos según datos de la American Cancer Society, en el año 2004 se produjeron 553.888 muertes por cáncer lo que supuso el 23,1% del total de muertes en EEUU.

SITUACIÓN ACTUAL DE CÁNCER DE MAMA EN EL MUNDO

El cáncer de mama representa el 22,7% del total de todos los cánceres diagnosticados en mujeres a nivel mundial en el año 2002, según datos de la OMS. asimismo, según la misma fuente, el cáncer de mama se cobró 411.000 muertes (ilustración 1) a nivel mundial (2).

En los países occidentales en los años 80 la incidencia de cáncer de mama aumentó rápidamente, periodo que coincide con la generalización del uso de la mamografía y se mantuvo elevada, aún con menor tasa de crecimiento hasta el año 2002; actualmente existe una ligera disminución de dicha incidencia en mujeres menores de 50 años. Aunque la incidencia es mayor en mujeres ≥ 50 años (375/100.000 mujeres) que en < 50 años (42.5/100.000), aproximadamente el 23%, es diagnosticado en éstas últimas, ya que este grupo representa el 73% de la población femenina (3).

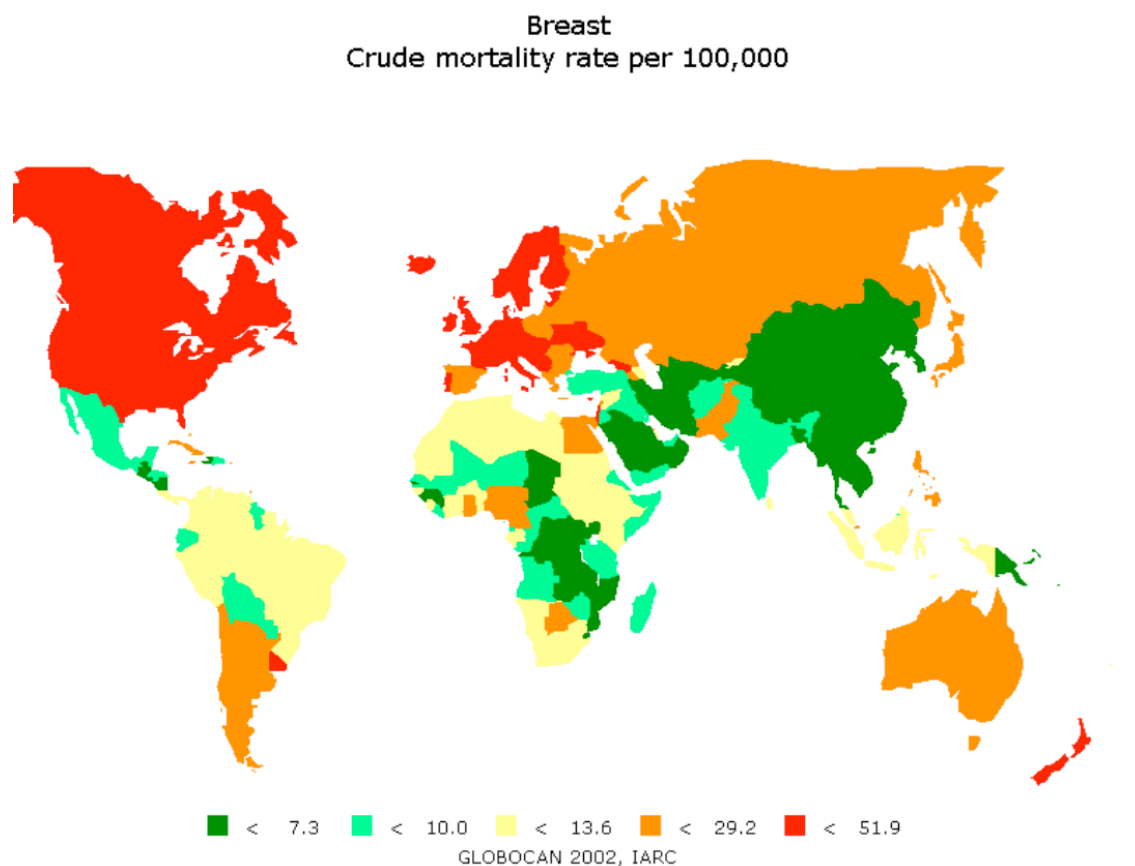


ILUSTRACIÓN 1. MORTALIDAD CÁNCER MAMA. GLOBOCAN 2002

En EEUU el 15% de las muertes en mujeres en el año 2004 fue por cáncer de mama. La incidencia en el cáncer de mama disminuyó de manera considerable en Estados Unidos en el año 2003; el crecimiento anual en la incidencia desde 1990 era un 0,5% por año hasta el año 2003 donde se invirtió la incidencia disminuyendo en un 6,7% en comparación con el año anterior (4).

En relación con la supervivencia según datos del SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) para el periodo 1988-2001 a los cinco años la supervivencia por cáncer de mama invasivo fue del 87,1% (5).

En Europa en el periodo 1990-94 el cáncer de mama en mujeres era 25% de todos los cánceres, en el 2006 la incidencia ha disminuido y supone el 13,5% de todos los casos diagnosticados de cáncer. Se estima el número de fallecidos por esta causa en 131.900 muertes en el año 2006.

La incidencia de cáncer de mama es elevada en los países del norte de Europa (90-100 casos/100.000 habitantes) y disminuye de norte a sur del continente (6). Estas diferencias también han sido observadas en España e Italia donde la incidencia en las regiones del sur es menor (7).

El pronóstico del cáncer de mama es relativamente bueno, la media de supervivencia a los cinco años en Europa en el periodo 1990-1994 fue del 77% y en los países nórdicos, Francia, Italia y Suiza fue superior al 80% (8).

Las diferencias de de incidencia y mortalidad entre distintos países es importante, siendo los de mayor incidencia los países occidentales y entre ellos especialmente Inglaterra, Noruega, Suecia, Dinamarca, Holanda, Estados Unidos y Canadá. Son de baja incidencia los países asiáticos (China, Singapur), países del caribe, América Central y del Sur (Méjico, Costa Rica, Chile). Estas diferencias se atribuyen, en general, a factores relacionados con los estilos de vida y los hábitos individuales, pero podemos decir que las cifras de incidencia y mortalidad por esta enfermedad parecen ir paralelas al grado de desarrollo socio-económico (ilustración 2).

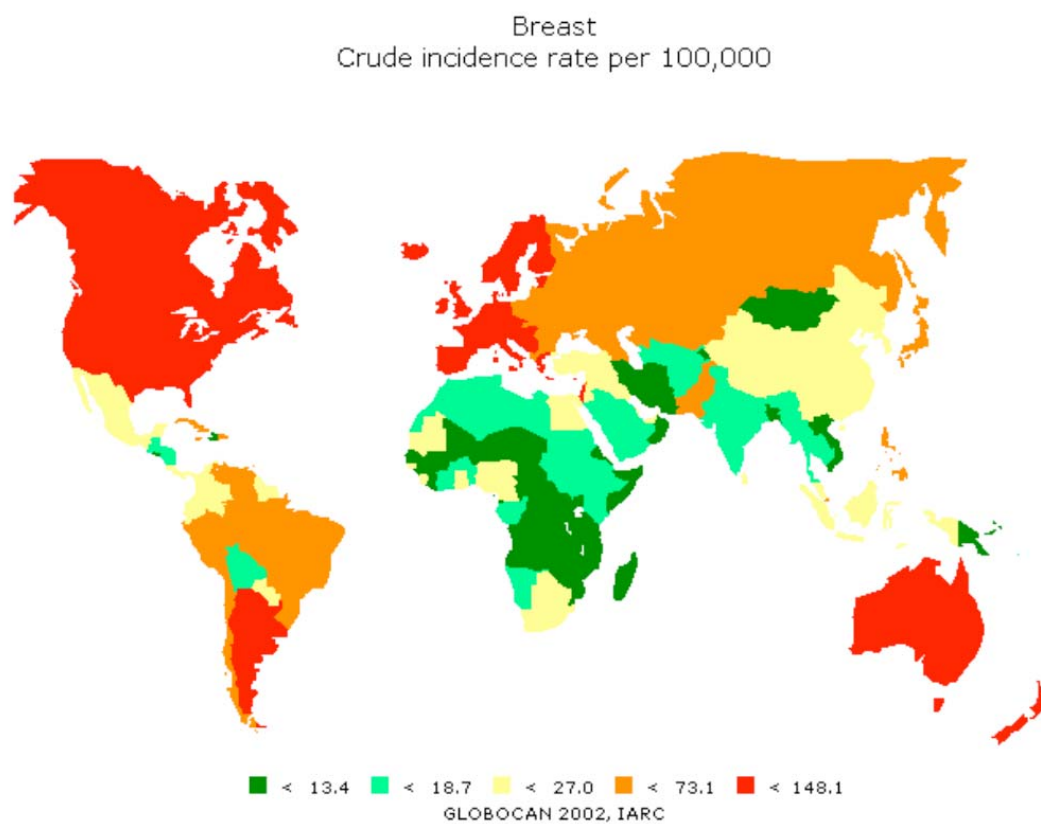


ILUSTRACIÓN 2. INCIDENCIA CÁNCER MAMA. GLOBOCAN 2002

SITUACIÓN ACTUAL DE CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA

En España, se diagnostican unos 16.000 casos al año de cáncer de mama y fallecen casi 6.000 mujeres al año por esta causa. (Ilustración 3)

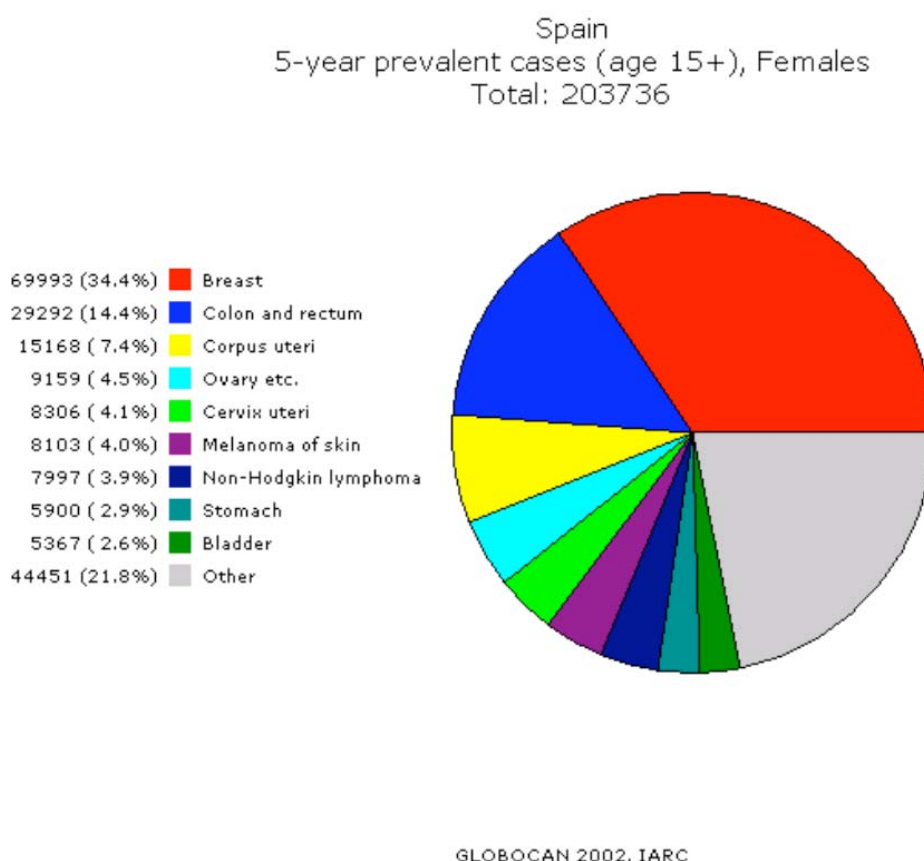


ILUSTRACIÓN 3. PREVALENCIA DE CÁNCER EN MUJERES, EN ESPAÑA. GLOBOCAN 2002

En nuestro país, en 1998, la tasa de incidencia ajustada por edad era de 67/ 100.000, la menor de Europa y, al igual que en otros países occidentales, sufrió un considerable aumento, más marcado entre los años 70 y 90 (9).

Las tasas de incidencia de cáncer de mama (grafico 1) se estiman a partir de los datos aportados por los distintos registros de cáncer localizados en algunas provincias y comunidades autónomas y oscila entre los 47,3 casos por 100.000 mujeres en Cuenca y los 62,5 casos por 100.00 mujeres en Girona, en el periodo 1994-1997 (tasas ajustadas) (6). Se calcula que una de cada 20 mujeres desarrollará cáncer de mama antes de los 75 años en nuestro país.

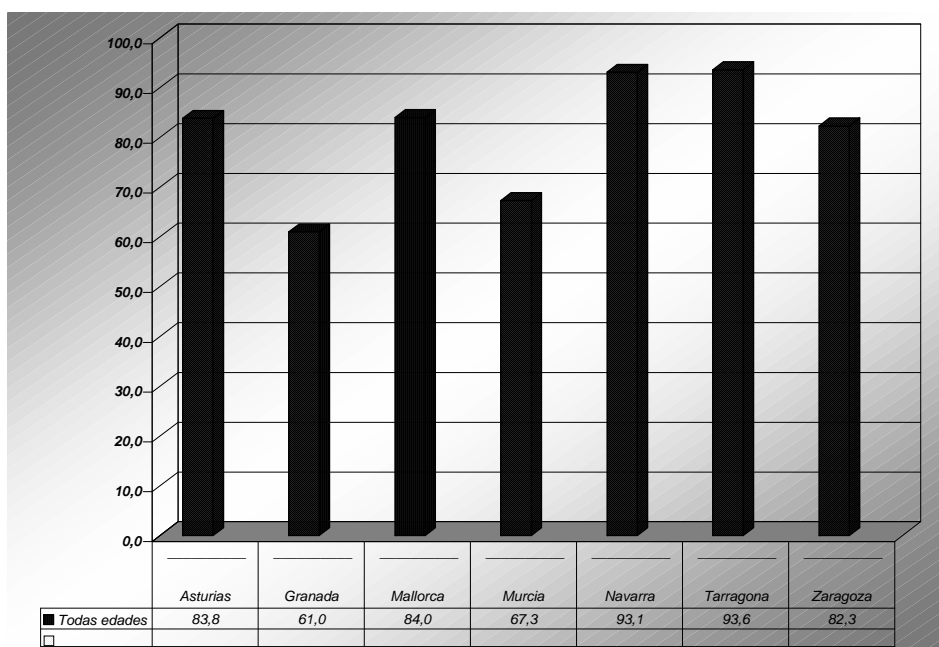


GRÁFICO 1. TASA BRUTA DE INCIDENCIA ANUAL DE CANCER DE MAMA POR 100.000 HABITANTES. DIFERNTES REGISTROS DE CANCER DE ESPAÑA, PERIODO 1993-1997 (DATOS OBTENIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICAS)

La mortalidad por cáncer de mama, en mujeres, en el año 2004 en España represento el 16,2% de fallecimientos (5812 muertes) (CNE. Mortalidad por cáncer y otras causas en España Año 2004), siendo la segunda causa de muerte en las mujeres españolas. (Ilustración 4)

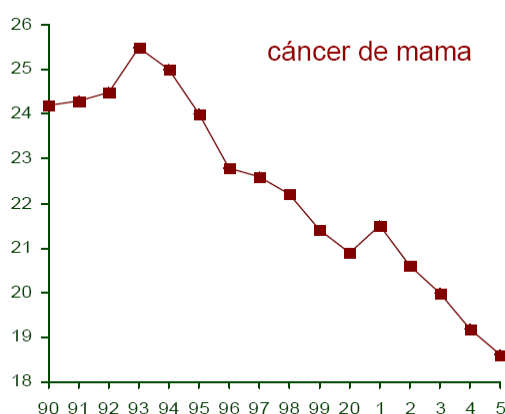


ILUSTRACIÓN 4. MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA (1990-2005). FUENTE: CNE. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

La supervivencia del cáncer de mama en las mujeres españolas según datos del EURO CARE-3 (periodo 1990-94) es del 94% al año. 84% a los tres años y 77% a los cinco años.

FACTORES DE RIESGO

Muchos estudios han evaluado los posibles factores de riesgo asociados al cáncer de mama, encontrándose una asociación consistente para algunos de ellos (10-12) (tabla 1.)

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Factor de riesgo	RR (Riesgo relativo)
≥ 50 años vs < 50 años	6.5
Antecedentes familiares primer grado	1.4-13.6
Antecedentes familiares segundo grado	1.5-1.8
Edad de la menarquia < 12 vs ≥ 14 años	1.2-1.5
Edad de la menopausia ≥ 50 años vs < de 50 años	1.5-2.0
Edad del primer hijo > 30 vs < 20 años	1.3-2.2
Enfermedades benignas de la mama (cualquier hallazgo histológico)	1.5-1.8
Enfermedades benignas de la mama (Hiperplasia)	4.0-4.4
Hormonoterapia de sustitución	1.0-1.5

Algunos de estos factores pueden potenciarse entre sí, en el supuesto de que se den cita al mismo tiempo en un mismo sujeto.

Otros factores de riesgo estudiados, se han asociado con menor consistencia con el cáncer de mama, como son la dieta, el uso de contraceptivos orales, la lactancia y el aborto; o son muy poco frecuente en la población general, como es el caso de las radiaciones ionizantes (13).

En cualquier caso comentaremos los factores que la literatura ha publicado con mayor frecuencia

El riesgo de cáncer de mama se incrementa con la edad, diagnosticándose con mayor frecuencia entre las mayores de 50 años.

Sin embargo en los países occidentales, está aumentando el diagnóstico en mujeres más jóvenes. ¿Se podría pensar en la posibilidad de que retrasan más la primera gestación?

La incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad, duplicándose prácticamente cada 10 años hasta llegar a la menopausia que disminuye de un modo importante (14).

La edad de la menarquia se asocia con la frecuencia de presentación del cáncer de mama, así las pacientes que han reglado por primera vez antes de los 12 años tienen una probabilidad mayor de desarrollar la neoplasia que aquellas que desarrollaron por encima de los 14 años

Es cierto que las mujeres con menarquia tardía tienen menor riesgo, y hay quien lo cuantifica en casi un 50% menos, pero en mujeres en las que el diagnóstico se les ha efectuado antes de los 40 años.

EDAD DE LA MENARQUIA Y MENOPAUSIA

La menarquia a edad temprana, la menopausia tardía, ciclos menstruales cortos y mayor número de ciclos a lo largo de la vida fértil, se relacionan con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama, relacionado con una mayor exposición a estrógenos y progesterona.

Las mujeres con una menarquia relativamente precoz y con una menopausia tardía tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de mama

También las mujeres que tienen una menopausia natural después de los 55 años tienen una probabilidad doble de desarrollar el cáncer de mama que aquellas pacientes que tienen la menopausia antes de los 45 años

Las mujeres que han sufrido una ooforectomía a los 35 años han reducido el riesgo en un 40% (15).

En un estudio de casos/controles se analiza, mediante regresión logística múltiple, la posible asociación entre el tiempo que media desde la menarquia hasta la primera gestación a término, entre mujeres caucásicas y afroamericanas, concluyendo que para un tiempo ≥ 16 años en las mujeres blancas premenopáusicas, si existe asociación, haciéndose más evidente cuando la neoplasia era lobular, no sucediendo lo mismo entre las mujeres de etnia negra (16).

EDAD DEL PRIMER HIJO

La nuliparidad y una edad tardía en el nacimiento del primer hijo se comportan como factores de riesgo, incrementándose la incidencia del mismo en estas mujeres.

Así al comparar las mujeres que han parido por vez primera después de los 30 años con las que lo han hecho antes de los 20, el riesgo se duplica entre las primeras. El riesgo es más elevado entre las primíparas de 35 y más años.

La gestación de un segundo hijo entre mujeres jóvenes, también disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama.

Un mayor número de partos, así como un menor intervalo entre los mismos, disminuye el riesgo, esto se ha atribuido a que la mama tiene menos tiempo para acumular daños en el DNA antes de alcanzar su máxima diferenciación.

El efecto de la paridad es diferente en portadoras de BRCA 1 y 2; así la multiparidad parece ser protectora en portadoras de BRCA1, pero es factor de riesgo en las portadoras BRCA2 (17).

HISTORIA FAMILIAR

Más de un 10% de cáncer de mama en los países Occidentales presentan una cierta predisposición genética.

Esta susceptibilidad tiene un carácter hereditario autonómico dominante con penetración limitada. Esto significa que puede transmitirse por cualquiera de los dos sexos y que algún miembro familiar pueda transmitir el gen anormal sin desarrollar el cáncer

No se conoce todavía cuántos genes pueden intervenir en el cáncer de mama. Los genes BRCA1 y BRCA2, que se localizan en los brazos largos de cromosomas 17 y 13 respectivamente, se han identificado y responden a una elevada proporción de riesgo de cáncer de mama.

Se han determinado una serie de criterios para identificar a las mujeres con riesgo elevado (tres o más veces superior de desarrollar un tumor) de cáncer familiar: (18)

- Pariente de primer grado con cáncer de mama bilateral o de mama y ovário

- Pariente de primer grado con cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años o pariente de primer grado con cáncer de mama masculino diagnosticado a cualquier edad
- Dos parientes de primer grado o uno de segundo grado con un cáncer de mama diagnosticado antes de los 60 años o un cáncer ovárico a cualquier edad en la misma línea familiar
- Tres parientes de primer grado o de segundo grado con cáncer de mama y cáncer ovárico en la misma línea familiar.

Muchos epidemiólogos investigan para detectar los factores que activan el desarrollo de cáncer de mama en las mujeres que están genéticamente predispuestas (19).

Hamilton y Mack realizaron un estudio de casos controles pareados entre gemelas, tomando como pares concordantes a las gemelas que las dos desarrollan el cáncer y como pares discordantes a las que solo una de ellas adquiere la enfermedad. Encontrando evidencias de que las exposiciones hormonales en la pubertad, pueden tener una influencia exagerada en algunas mujeres, considerando que tienen un riesgo genético, si bien no se conocen cuales serían estos genes.

Estudian además factores de riesgo entre gemelas, entre ellos la exposición hormonal después de la adolescencia, las gestaciones y la menopausia. La pubertad temprana en un gemelo se asoció con una edad más temprana al diagnóstico, la asociación fue más débil para las gemelas dizigóticas y fuerte en los pares monozigóticos. Las mujeres nulíparas tenían un riesgo más alto que las que habían parido, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

La menopausia precoz (natural o por ooforectomía) en un gemelo también se asoció con un riesgo más alto, lo que se opone a los parámetros que se publican (la menopausia precoz se comporta como un factor de protección) (20).

Estos autores llegan a conclusión que estos factores tienen menos riesgo que el sugerido en estudios retrospectivos.

ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA

Las enfermedades benignas de la mama son factores de riesgo importantes para desarrollar un cáncer de mama más tarde (21) y su identificación se ha incrementado gracias a la mamografía.

Se habla generalmente de entidades histológicas, enclavándose dentro de ellas lesiones no proliferativas, proliferativas sin atipia, e hiperplasia atípicas que se pueden asociar con un

incremento del riesgo, especialmente en el caso de las lesiones proliferativas y las lesiones atípicas (22;23).

Las mujeres con hiperplasia epitelial severa tienen entre cuatro y cinco veces un riesgo más elevado de desarrollar el cáncer de mama que mujeres que no tienen ninguna alteración proliferativa en su mama.

Se ha estudiado el tiempo entre el diagnóstico, mediante biopsia, de alteraciones proliferativas y el desarrollo de una cáncer de mama.

Se han seguido a 9087 mujeres durante una media de 15 años. Las lesiones histológicas no proliferativas se detectaron en el 67% de las mujeres, en un 30% se presentaron lesiones proliferativas sin atipia y en un 4% hiperplasia epitelial. Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 707 cánceres.

El riesgo relativo para la cohorte fue de 1.56 (1.45 - 1.68), y este riesgo se incrementó y persistió durante 25 años desde la biopsia. El riesgo relativo asociado con la atipia fue de 4.24 (3.26 - 5.41) comparado con el riesgo relativo de 1.88 (1.66 - 2.12) para los cambios proliferativos sin atipia y de 1.27 (1.15 - 1.41) para las lesiones no proliferativas.

El peso de la historia familiar, que se detectó en 4808 mujeres, se mostró como un factor de riesgo independiente de las formas histológicas encontradas.

En los primeros 10 años tras la biopsia inicial, el exceso de cánceres se presentaron en la misma mama, especialmente entre las mujeres que presentaron atipia.

Se podría afirmar que se debe incluir dentro los factores de riesgo para el cáncer de mama el tiempo desde el diagnóstico de enfermedad benigna, las diferentes histologías comentadas y la historia familiar

Mujeres con este proceso y con una historia familiar de cáncer de mama (parentesco de primer grado) tienen un incremento del riesgo de padecer la enfermedad de nueve veces

Mujeres con quistes palpables, fibroadenomas complejos, papilomas e hiperplasia epitelial moderada, tienen un riesgo ligeramente más elevado (1.5-3 veces) con respecto a mujeres sin estos cambios, pero este aumento parece ser que no es clínicamente importante (24-26).

RADIACIONES

Se ha detectado un factor medioambiental primario que se asocia con el cáncer de mama: las radiaciones ionizantes.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres que se han expuesto a radiaciones ionizantes por cualquier mecanismo (guerra nuclear, diagnóstico médico o procesos terapéuticos) tienen un riesgo aumentado para desarrollar un cáncer de mama (27;28).

Las radiaciones ionizantes aumentan el riesgo, especialmente si se reciben cuando la mama se está desarrollando; sin embargo hay que pensar que la mamografía ha conseguido una disminución importante de la incidencia de cancer de mama, especialmente en mujeres de 50 y más años.

Las fluoroscopias repetidas para el diagnostico de metastasis y la irradiación de la zona mamaria para el tratamiento, particularmente en el caso de los linfomas de Hodgkin y cáncer de tiroides, han contribuido a un aumento en la frecuencia de presentación del cáncer de mama.

La exposición a la radiación después de los 40 años conlleva un riesgo mínimo, mientras que si la radiación se ha producido en la adolescencia el riesgo es mayor para el desarrollo del cáncer de mama.

La irradiación durante la infancia por problemas del timo presenta un riesgo dosis-respuesta para la aparición del cáncer de mama en años posteriores (29)

ESTILOS DE VIDA

LA DIETA

Dadas las variaciones geográficas en la incidencia de cáncer de mama y en los cambios entre las poblaciones migratorias, se ha supuesto que la dieta sea un factor que influya en el riesgo de esta enfermedad (30;31).

En un estudio de caso/control encuentran una asociación negativa (factor de protección) entre la ingesta de vitamina C, alfa tocoferol, ácido fólico, alfa y beta carotenos, fibras dietéticas y fibras de frutas y verduras. No encontrando asociación con la beta criptoxantina ni licopeno.

Las frutas presentaron una asociación débil y no se encontro ninguna asociación entre la ingesta de vitaminas C y E y ácido fólico tomadas como suplementos.

La ingesta de verduras parece disminuir el riesgo entre mujeres premenopáusicas y se ha encontrado una fuerte asociación entre la ingesta total de verduras y la protección frente al cáncer de mama

No obstante parece claro que ninguno de los nutrientes estudiados aisladamente se pueden relacionar con el riesgo de padecer la enfermedad (32).

Aunque hay una correlación en la incidencia de cáncer de mama y la ingesta alimentaria, en las poblaciones, la verdadera relación entre la ingesta y el cáncer de mama no parece ser particularmente fuerte o consistente (33).

INGESTA DE GRASAS

En un estudio longitudinal, con un seguimiento de más de 20 años en el que se incluyeron 80.375 mujeres posmenopáusicas. Se contabilizaron 3537 casos de cáncer de mama invasivo.

No se detectó asociación entre la ingesta total de grasa y el cáncer de mama, ni tampoco se observó asociación negativa entre las mujeres con una ingesta baja de grasa y la enfermedad. Estos resultados se encontraron tanto entre las mujeres con receptores hormonales como en las que no los tenían.

Curiosamente se encontró una asociación inversa entre la ingesta total de grasa en las mujeres con una circunferencia a nivel de la cintura de 35 o más pulgadas; sin embargo estos resultados podrían considerarse espurios, ya que estas características (sobrepeso) la presentan las mujeres con muy bajos niveles de insulina.

Se podría pensar que la limitación del consumo de grasa entre las mujeres posmenopáusicas no es una medida muy eficaz en la disminución de la frecuencia de presentación del cáncer de mama (34).

CONSUMO DE CARNES ROJAS

En un estudio de seguimiento de 12 años a 90659 mujeres premenopáusicas; se detectaron 1021 cánceres invasivos. El rango de edad en el momento del diagnóstico fue de 26 a 54 años.

La valoración dietética se llevó a cabo a través de una encuesta de frecuencia de comida semi-cuantitativa con más de 130 artículos.

Las mujeres más consumidoras de carne roja eran las que más fumaban, tenían tres o más hijos, tenían un índice de masa corporal elevado y una historia de enfermedad benigna de la mama. El consumo de elevado de carne roja se asoció débilmente con un riesgo elevado de cáncer de mama.

Sin embargo, cuando se estratifican los casos según los receptores de estrógenos y de progesterona, el consumo de carne roja se asoció fuertemente con el cáncer de mama, en las mujeres con la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona y no cuando los receptores de estrógenos no se presentaban (35).

INGESTA ALCOHÓLICA

Algunos estudios encuentran una asociación entre la ingesta alcohólica y el cáncer de mama pero se piensa que pudiera tratarse de un factor de confusión y que la asociación verdadera residiera en la alimentación y en otros factores dietéticos.

También se ha especulado con la existencia de una asociación dosis respuesta con la presencia/ausencia de los receptores hormonales y con la postmenopausia. La ingesta de alcohol se ha asociado con el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas; sin embargo, la asociación con los receptores de estrógeno y de progesterona no queda lo suficientemente claro

Se han analizado a una cohorte de 51847 mujeres posmenopáusicas, que se ha seguido durante 8.3 años y se ha encontrado asociación, en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, entre las mujeres con receptores de estrógenos e ingesta alcohólica, especialmente entre las que reciben terapia hormonal sustitutiva (36).

La asociación entre el consumo de alcohol y un incremento del riesgo de cáncer de mama se ha establecido, pero no queda claro, si esta relación difiere de acuerdo con los receptores de estrógeno y receptores de progesterona y los subtipos de tumor.

Los resultados de un meta-análisis en el que se comparan las mujeres con consumo elevado de alcohol con las de bajo consumo, encontraron riesgos más elevados entre las categorías que consumían más alcohol y además presentaban receptores estrogénicos positivos y progesterona negativos o ambos receptores positivos, no sucediendo lo mismo entre las mujeres que carecían de ambos receptores.(37).

También se ha evaluado la asociación entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo de cáncer de mama a partir del Women's Health Study (Estados Unidos, 1992-2004). El seguimiento ha sido de 10 años, apareciendo 1,484 casos de cáncer (1,190 invasivo y 294 in situ) de un total de 38,454 mujeres, que en tiempo cero no padecían ni cáncer de mama ni enfermedades

cardiovasculares. Se les hizo una encuesta alimentaria entre la que figuraba el consumo de alcohol en los últimos 12 meses.

Los resultados de este estudio asocian el consumo elevado de alcohol con un incremento modesto en el riesgo; el análisis multivariante mostró un riesgo relativo para las mujeres que consumían 30 o más g/d de etanol vs las que no consumían alcohol, de 1.32 (95% intervalo de confianza (IC): 0.96, 1.82) para el cáncer de mama en general y 1.43 (95% IC: 1.02, 2.02) para el cáncer de mama invasivo.

El riesgo se incrementó entre las mujeres que presentaban receptores de estrógenos y progesterona positivos con un riesgo relativo de: 1.11 (95% IC: 1.03, 1.20) al incrementarse 10 g/d de etanol. La asociación también parecía más fuerte entre postmenopáusicas y receptoras de hormonas de sustitución (38)

TABACO

No parece asociarse con la frecuencia de presentación del cáncer de mama.

La intensidad del hábito, la duración del mismo, la cantidad de paquetes consumidos por años y el número de años de fumadora se asociaron significativa y positivamente con el hábito tabáquico.

El riesgo de cáncer se encontró entre mujeres que habían fumado durante 40 años (RR de 1.50). La edad a la que se inicia el consumo se comporta como una asociación inversa con el cáncer de mama.

Cuando se restringieron los análisis a las mujeres que habían gestado se detectó una relación dosis respuesta entre la duración, desde que inicia el hábito hasta la primera gestación a término. Contrariamente no se encontró dosis respuesta entre el consumo de tabaco después de la primera gestación a término.

No se ha encontrado modificación de la asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer de mama atendiendo al status menopáusico, consumo del alcohol, el índice de masa corporal, duración de la hormonoterapia de sustitución, edad de la menarquia, uso de contracepción hormonal oral, paridad, historia familiar de cáncer de mama y antecedentes de enfermedades benignas de la mama.

Contrariamente una actividad física vigorosa podría modificar el efecto del tabaco en el cáncer de mama (39).

Un estudio prospectivo sobre 900.000 sujetos, de ambos sexos pone de manifiesto una asociación entre el índice de masa corporal y las tasas de mortalidad para cualquier tipo de cáncer (40).

La obesidad se asocia con un aumento doble en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas, con respecto a las premenopáusicas

Muchas observaciones apuntan la posibilidad de que los factores de riesgo actúen en edades tempranas de la vida de la mujer: menarquia precoz, edad de la primera gestación, radiaciones ionizantes entre otros

La mayoría de los estudios que abordan datos antropométricos y el riesgo de cáncer de mama han encontrado que las mujeres altas tienen un riesgo aumentado sin tener en cuenta el estado menopáusico, considerando que las mujeres obesas tienen un riesgo reducido de cáncer antes de la menopausia pero un riesgo aumentado después de la menopausia (41;42).

El peso en la adolescencia puede influir en el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico, se podría modificar esta asociación por una historia de cáncer familiar de mama o de ovario caso de existir un parentesco de primer grado y/o receptores hormonales.

Para intentar demostrarlo se analiza una cohorte de, 35.941 entre las que se detectaron durante el periodo de seguimiento 2.503 cánceres de mama

La cohorte tenía 12 años al comienzo del estudio y se conocía el peso de las mujeres en el momento del inicio del seguimiento.

Las mujeres que estaban por encima de la media de peso presentaron una asociación inversa con respecto al cáncer de mama, no modificándose esta asociación por los antecedentes familiares.

Esta relación inversa fue más fuerte entre las pacientes que tenían receptores estrogénicos y que carecían de receptores de progesterona (43).

La talla, que de algún modo se relaciona con la alimentación durante la niñez, se ha visto que se asocia de forma consistente con el riesgo de padecer cáncer de mama.

En población danesa se han estudiado los parámetros de crecimiento, encontrando que un peso elevado al nacer, un crecimiento rápido de las glándulas mamarias, una estatura elevada, y un índice de masa corporal bajo durante la adolescencia se comportaban como factores de riesgo independientes, para el cáncer de mama (44).

Los resultados de Ahlgren et al. indican que existe una asociación entre el peso al nacimiento y el cáncer de mama, principalmente entre las premenopáusicas, la adiposidad en la niñez se asocia como factor de protección en el riesgo de cáncer de mama (45) y sin embargo se ha encontrado una asociación entre un aumento del índice de masa corporal y un aumento del riesgo entre las mujeres posmenopáusicas (46).

Una asociación entre el riesgo de cáncer de mama y el crecimiento durante la adolescencia se ha sugerido previamente, pero existen ahora estudios que pueden llegar a convencer. Un nuevo hallazgo importante es que el crecimiento rápido entre los 8 y 14 años de edad lleva un riesgo adicional de cáncer de mama independiente de la talla final a la que llegue la mujer.

Los resultados que asocian la talla con el cáncer de mama se pueden asociar a diferentes poblaciones, tal es el caso de las mujeres japonesas, que han incrementado sensiblemente su talla, lo que de algún modo se relaciona con la ingesta alimentaria, pero al mismo se ha incrementado la incidencia del cancer de mama.

Generalmente, la población mundial ha aumentado su talla y hay quien justifica este evento con el aumento de cáncer de mama.

Los datos actualmente disponibles nos hacen desear a una mujer nacida con un peso próximo a los 2.500 gramos, no más, que tenga un crecimiento lento se mantuviera gordita hasta la menopausia y que llegada aquí perdiera peso. Sin embargo, no podemos interpretar estas asociaciones como directamente causal.

Habría que pensar en la posible influencia de factores de crecimiento de la mujer que afecten a las células mamarias durante la madurez (47).

FACTORES HORMONALES

La gestación temprana y la ooforectomía precoz bajan la incidencia del cáncer de mama. Por el contrario la menopausia tardía se asocia con un incremento en la incidencia del cáncer de mama.

Muchos de los factores de riesgo hormonales, como una vida reproductiva larga, la multiparidad y una edad avanzada en el momento del nacimiento del primer niño se implican en la exposición a los estrógenos, a lo que hay que añadir los picos hormonales durante los ciclos menstruales.

Los tumores ováricos funcionantes también se asocian con el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Otros factores pueden influir como la contracepción hormonal oral y la terapia hormonal sustitución (48).

Se cree que las hormonas endógenas juegan un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama. Biológicamente, se conoce que los estrógenos endógenos y la progesterona ligados a los receptores hormonales específicos, para cada uno de ellos influyen en el crecimiento del tumor (49-51).

En un estudio de casos y controles se estudio la posible asociacion de los receptores de progesterona y los niveles séricos de las hormonas sexuales, en el cancer de mama.

Se midieron niveles séricos de estrona, estradiol, sulfato de dehidroepiandrosterona, y hormonas sexuales ligadas a globulina, en 142 mujeres posmenopáusicas de 50 y más años, con cáncer primario de mama tratado quirúrgicamente, investigando la heterogeneidad entre los niveles hormonales endógenos y los receptores de las mismas. Se establecieron tres categorías de pacientes de acuerdo a los niveles de cada hormona en las mujeres y se determinan los ORs entre las pacientes con y sin receptores hormonales.

Los resultados indican que los niveles de estrona estradiol, y dehidroepiandrosterona, fueron más elevados en las mujeres con receptores de progesterona y cáncer.

Se concluye que la asociación de los niveles séricos de las hormonas sexuales y el estado de los receptores de progesterona pueden variar su papel en el cancer de mama, pero no sucede lo mismo en el caso de los receptores de estrógenos.

Por todo ello el papel de los receptores de progesterona puede ser importante como factor de riesgo del cáncer de mama (52).

Los niveles elevados de andrógenos en sangre se asocian con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (53).

HORMONOTERAPIA DE SUSTITUCIÓN (HRT)

Entre las usuarias actuales y las que han cesado el uso 1-4 años antes, el riesgo relativo de tener el cáncer de mama encontrado ha sido de 1.023 (1.011-1.036) por cada año de uso. Este hallazgo es consistente con el efecto que supone un retraso en la aparición de la menopausia.

La hormonoterapia de sustitución aumenta la densidad del pecho y reduce la sensibilidad y especificidad del screening.

Los cánceres diagnosticados en mujeres que toman HRT suelen estar clínicamente menos avanzados que los que se diagnostican en mujeres que no son usuarias de esta hormonoterapia

Los datos que se manejan evidencian que no se incrementa la mortalidad entre mujeres que han recibido la hormonoterapia de sustitución (54).

Las usuarias actuales y recientes de terapia hormonal sustitutoria tienen un riesgo más elevado de cáncer de mama, en mujeres que viven en países en vías de desarrollo, que aquellas que nunca han usado la terapia hormonal.

Sin embargo hay que decir que este gesto terapéutico ha beneficiado a la mujer frente a una serie de procesos, quizás el problema haya estribado en no balancear bien los riesgos frente a los posibles beneficios (55).

La FDA ha solicitado que todos los productos que contengan estrógenos incluyan una advertencia prominente en sus etiquetas con respecto a la relación entre su uso y los riesgos de cáncer de mama, entre otros problemas.

Los estudios observacionales y los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la terapia hormonal sustitutoria incrementa el riesgo de cáncer de mama en un 30 a 40 por ciento (56). Esta asociación ha sido más fuerte entre las mujeres que recibieron la combinación de estrógeno y progesterona (57).

Sin embargo en estudio de casos y controles efectuado entre mujeres japonesas formado por 5.861 mujeres, de las que 3.434 eran casos y 2.427 eran controles, se encontró que el 5% de los casos habían recibido hormonoterapia de sustitución versus el 10.7% de los controles, lo que llevó a encontrar una asociación inversa entre las dos variables con un OR de 0.432 (0.352 – 0.53), lo que hace pensar que puedan existir otros factores entre estas mujeres diferentes a los que presentan las caucasianas y de otras etnias (muy probablemente los estilos de vida) que no son superponibles (58).

Por otra parte, Chen et al. encuentran que entre las usuarias de HRT la probabilidad de desarrollar receptores estrogénicos era 1.8 (1.52–2.12) veces más probable que entre las no usuarias.

Se ha especulado sobre factores biológicos asociados a la etnia, así la mayor incidencia de receptores hormonales en el cáncer de mama entre las mujeres blancas con respecto a las negras y asiáticas se ha atribuido a factores biológicos diferentes.

Se ha propugnado también que estas diferencias no se deben a factores biológicos sino a ser o no usuarias de una contracepción hormonal y de la hormonoterapia de sustitución.

En este sentido se han estudiado a 150 mujeres usuarias versus otras 150 que no lo eran comprobándose que los receptores hormonales se presentaban con más frecuencia entre las usuarias, por lo que se podría pensar que no existen factores biológicos inherentes a la etnia (59).

CONTRACEPCIÓN HORMONAL ORAL

La contracepcion hormonal oral se ha estudiado como posible factor de riesgo del cancer de mama en diferentes estudios.

En un estudio de casos control con regresión logística, en un total de 4575 mujeres con cáncer de mama y 4682 controles, el riesgo relativo fue de 1.0 (0.8 - 1.3) para mujeres que actualmente consumían contraceptivos orales y 0.9 (0.8 - 1.0) para las que lo venían usando. El riesgo relativo no aumentó de forma consistente con los períodos más largos de uso o con dosis superiores de estrógenos. Los resultados eran similares entre las mujeres blancas y negras.

El uso de contraceptivos orales para las mujeres con una historia familiar de cáncer de mama no se asoció con un incremento de riesgo de cáncer de mama, ni con el uso a edades jóvenes (60).

Por otro lado, también se han usado la existencia de receptores hormonales para predecir el curso clínico y la posible respuesta a los adyuvantes en el tratamiento (61;62).

ETNIA Y NIVEL SOCIOECONÓMICO

En los Estados Unidos, las mujeres afroamericanas tienen un incremento del riesgo de muerte por cáncer de mama, comparativamente con las mujeres caucasianas (63).

La razón de esta disparidad no se conoce, pero parece ser multifactorial, incluyendo los factores socioeconomicos. La Pobreza produce un menor acceso a los cuidados médicos, un diagnostico más tardío y opciones de tratamiento limitadas así como dificultades a la hora de implementarlo y continuarlo.

En la literatura se encuentran estudios que intentan relacionar de algún modo el estado socioeconómico con la aparición del cáncer de mama, pero en la mayoría de ellos se tropieza con el mismo obstáculo; suelen ser retrospectivos y el nivel económico es difícil de establecer (64-66).

Se han intentado relacionar otros factores implicados con la biología del tumor, como el tamaño mayor de los tumores, receptores estrogénicos negativos y afectación ganglionar (67).

En la Escuela de Medicina del Este de Virginia, en Norfolk, se sigue un programa de atención al cáncer de mama y han intentado establecer de un modo “sui generis” el nivel de ingreso, ya que para

poder ser atendidas en los diferentes departamentos que se ocupan de mujeres no aseguradas se requiere tener un nivel igual o menor de 18.620 \$.

El programa permite sufragar todos los gastos que se generen, desde el teléfono, pasando por la alimentación hasta los billetes de autobús y taxis. Con todo lo anterior se ha pretendido eliminar la variable de pobreza, que lógicamente se podía interpretar que actuaba como un factor de confusión

En la población con más bajo estado socio-económico, se encontraron tres diferencias entre las negras y las caucasianas: edad a la que tuvieron su primer hijo, más tardías las caucasianas, el empleo de ultrasonido para el diagnóstico inicial, inexplicablemente menor entre las afroamericanas y la biopsia del ganglio centinela, seguramente porque en las caucasianas participan con mayor frecuencia en los ensayos clínicos, y en éstos es casi obligado realizar la biopsia

Dado que los mismos médicos se ocuparon de todas las enfermas, el posible sesgo de interpretación de las imágenes se palió de un modo importante.

La edad de media para ambos grupos fue de 56.6 años; el tamaño del tumor fue muy parecido en ambos grupos (2.29 vs 2.21 para afroamericanas y caucasianas respectivamente); las metástasis la presentaron por igual ambos grupo y no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ni entre la edad de la menarquia, la de la menopausia, el índice de masa corporal, la sintomatología, tipo de biopsia, receptores, utilización de quimioterapia y radioterapia, ni tiempo de seguimiento.

Cuando se estratificaron por el estado socioeconómico, las diferencias étnicas desaparecieron (68). Este estudio tiene muchas limitaciones ya que el tamaño muestral fue de 52 mujeres (36 afroamericanas y 16 caucasianas) y sus resultados tendrán que ser comprobados con estudios más amplios.

LACTANCIA

Una publicación, que analiza casi 50 estudios de unos 30 países, ha mostrado una reducción global del riesgo de cáncer de mama de un 4% si la lactancia materna se lleva a cabo durante un año (69).

En otro estudio publicado recientemente, tras ajustar la paridad, la edad al primer nacimiento y otros factores de riesgo se encontró una ligera disminución del riesgo entre mujeres premenopáusicas que habían lactado, comparadas con pacientes que no habían lactado (RR de 0.78); sin embargo no ocurría lo mismo entre las posmenopáusicas. (RR de 1.04, IC de 0.95 - 1.14). Igualmente se detectó una asociación con la duración de la lactancia; a más duración menor riesgo.

Los autores concluyen que hay una reducción en el riesgo de cáncer de mama entre mujeres premenopáusicas que han lactado a sus hijos, no sucediendo lo mismo entre las postmenopáusicas (70).

DIABETES

Se ha venido teorizando sobre la posible asociación entre diabetes y cáncer de mama, recientemente se ha publicado la no asociación entre ambas variables, ni la diabetes tipo I ni tipo II, aunque si se ha podido detectar una asociación negativa entre la diabetes gestacional y el desarrollo ulterior de un cáncer de mama (71).

La génesis del cáncer de mama se ha relacionado con el metabolismo hormonal. La primera evidencia científica que relacionaba el cáncer con hormonas fue obtenida por el cirujano escocés George Betson en 1898, cuando observó que la ooforectomía realizada a una mujer joven con cáncer de mama avanzado detuvo la progresión tumoral.

Betson refirió que existía una dependencia ovárica en el cáncer de mama; el término hormona no sería introducido hasta 1921 por Bayliss y Starling para la Secretina, y el término estrógeno no fue introducido hasta 1935.

Actualmente conocemos la relación de determinadas hormonas endógenas y su relación con el desarrollo de cáncer en mama, endometrio, próstata, ovario, testículo y tiroides.

Algunos autores sugieren como posible acción hormonal en el cáncer de mama:

1) Una excesiva producción de estrógenos, si bien la naturaleza exacta de su participación dista de ser conocida.

2) Una disminución en la producción adrenal de andrógenos, posiblemente genética, en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, que podría implicar el mismo potencial carcinogénico que la sobreestimulación por altos niveles de estrógenos.

3) Disfunción ovárica (inadecuada LH y aumento en la producción de testosterona).

4) Aumento de la 16-alfa hidroxilación del estradiol en mujeres de cualquier edad con cáncer de mama.

5) La evidencia de que la prolactina es un factor de riesgo para el cáncer de mama y el hecho de que niveles bajos de prolactina durante la gestación temprana, tendrían un efecto protector (72). Los niveles de prolactina son más altos en nulíparas que en mujeres que han tenido hijos, así mismo, la relación entre la historia menstrual, gestaciones y riesgo de cáncer de mama sugiere que los niveles altos de estrógenos y prolactina promueven el desarrollo del mismo (73).

EVIDENCIA DE LA CARCINOGENESIS MEDIADA POR ESTRÓGENOS.

1. Evidencia experimental:

Desde que en 1938 La Cassagne demostró que era posible inducir carcinogénesis mamaria en ratón macho mediante estradiol, son muchos los estudios experimentales que se han realizado (74-83) y que demuestran un crecimiento tumoral de las células mamarias ante niveles persistentes de estrógenos o sus metabolitos (estradiol y estrona) en sangre.

2. Evidencia epidemiológica:

Son muchos los estudios observacionales (84-87) y los ensayos clínicos (88-90) sobre los efectos de la terapia hormonal sustitutiva (con estrógenos solo o asociado a progesterona) y el cáncer de mama. Estos estudios observan un aumento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres sometidas a terapia hormonal sustitutiva (estrógenos más progesterona) pero no con estrógenos solo.

3. Evidencia clínica:

Las pruebas más fehacientes del papel de los estrógenos en el cáncer de mama ha salido de la experiencia de la utilización de Tamoxifeno (inhibidor selectivo de los receptores de estrógenos) en el tratamiento y prevención del cancer de mama.

La supresión de la producción de estrógenos mediante ooforectomía quirúrgica, supresión de la secreción con análogos de LH-RH, inhibidores de aromatasa, o el bloqueo de su acción intracelular mediante antiestrógenos, son tratamientos efectivos en la detención de la evolución del cáncer de mama dependiente de estrógenos (91-95).

MECANISMO DE ACTUACIÓN.

Como ya se ha comentado, estudios experimentales en roedores han demostrado que los estrógenos y sus metabolitos son carcinógenos en varios tejidos incluido riñón, útero, hígado y mama.

El mecanismo por el cual los estrógenos y sus metabolitos inducen la proliferación de celular y la mutagénesis en células tumorales sigue siendo motivo de estudio.

Por lo que sabemos, la malignización de las células mamarias tiene lugar como consecuencia de la proliferación rápida activada por el estradiol.

En tales condiciones, a las alteraciones genéticas inducidas por agentes externos presentes en todas las células del organismo, se suman otras alteraciones genéticas, debidas a fallos en la duplicación del ADN y en la corrección de dichos errores.

Todas estas alteraciones inducidas y espontáneas acaban por afectar a importantes genes reguladores de los procesos celulares básicos, dando lugar a la aparición de células malignas que escapen al control de los genes supresores. Estos principios son actualmente aceptados como los fundamentos de la carcinogénesis mamaria dependiente de estrógenos (96).

Las señales estrogénicas son mediadas por los receptores estrogénicos (RE) por varias vías: (ilustración 5)

- 1) Vía clásica, directa sobre el núcleo, el estrógeno se une al receptor, funcionando como un factor de transcripción que se une a una secuencia específica del ADN. En esta vía son reclutados como coactivadores SRC-1, AIB1 y P300/CBP que son necesarios para modular el complejo estrógeno-receptor (ERE).
- 2) Vía no clásica, nuclear independiente, en la que la regulación de la transcripción no es directa sobre el ADN si no que el RE actúa como coactivador interaccionando con otros factores que regulan la transcripción (AP-1, SP-1, NF- κ B) vía interacción proteína-proteína. En esta vía de activación génica interviene ovoalbumina, IGF-1, collagenasa, c-Myc, D1 ciclina y otras proteínas de baja densidad.
- 3) Vía extranuclear mediada por RE presentes en la membrana citoplasmática (97;98), estos receptores han sido relacionados con otros receptores como IGF-1r, EGFR y HER2. La unión de los estrógenos al receptor de la membrana citoplasmática activa rápidamente señales celulares tipo específicas como canales de calcio, AMPc, fosfatoinositol, proteínas G, actuando en la activación de enzimas mitógenas (MAPK) y la fosfatidilinositol 3-kinasa

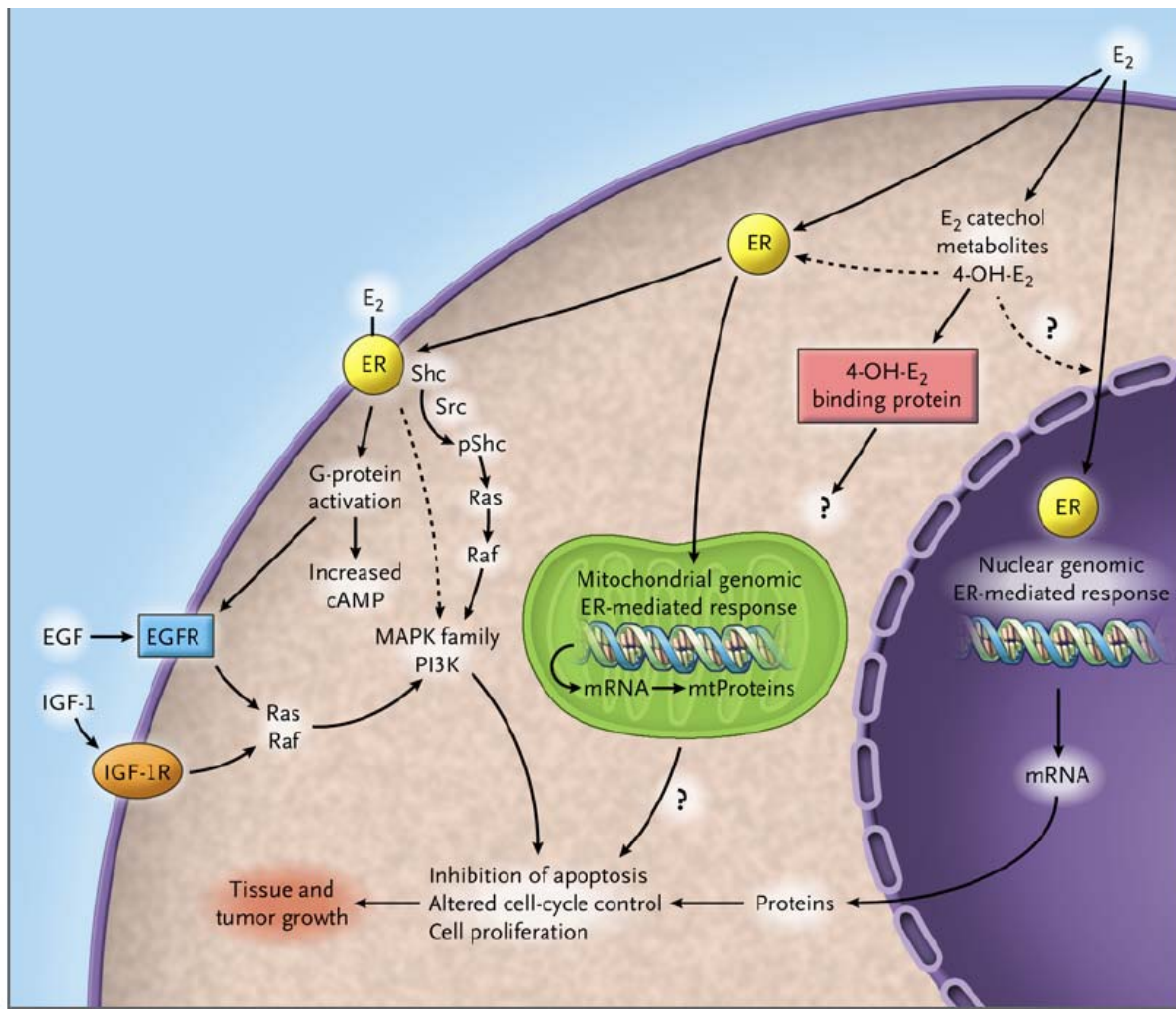


ILUSTRACIÓN 5.UNIÓN DE LOS ESTRÓGENOS A LOS RECEPTORES ESTROGENICOS (99)

Las acciones que ejerce la progesterona en el cáncer de mama parecen no estar bien definidas. Así, la respuesta celular a los progestágenos es contradictoria; en el tratamiento con ciertos progestágenos se observa una inhibición de la proliferación celular, en el caso de otros se produce la estimulación, otros progestágenos no tienen efecto, y un último tipo de compuestos pueden dar lugar a una acción dual.

Por ejemplo, en estudios *in vitro* el acetato de medroxiprogesterona ejerce un efecto estimulador sobre células de cáncer de mama cuando es administrada durante un período corto, pero puede comportarse como un inhibidor de la proliferación celular cuando el tratamiento es prolongado.

Los progestágenos administrados a grandes dosis han sido utilizados con éxito en el tratamiento del cáncer de mama como terapia endocrina de segunda línea. Uno de los efectos que se persigue con ello es el bloqueo de la síntesis y/o facilitar la inactivación del estradiol endógeno.

Se ha observado que la administración de ciertos progestágenos bloquea la actividad sulfatasa (y mRNA de esta enzima); otros progestágenos inhiben la conversión de estrona en estradiol, y un tercer tipo estimula la actividad sulfotransferasa para la formación de sulfatos de estrógeno.

Claramente estos efectos están teniendo lugar por la vía de la interacción con receptores estrogénicos. Sin embargo, los progestágenos ejercen acciones directas sobre el control de la proliferación celular, de la apoptosis y/o de la diferenciación celular (100).

El doble papel que ejerce la progesterona en el cáncer de mama es debido a la dualidad de los receptores de progesterona (RP) presentes en las células mamarias.

El receptor de progesterona tiene dos isoformas, PR-A y PR-B, que se expresan en concentraciones casi equimolares en el tejido normal, pero en cantidades muy variables en los tejidos tumorales.

A nivel intracelular los receptores de progesterona activan de manera rápida las citocinas (MAPKs) que interviene en la proliferación de las células tumorales y a nivel nuclear intervienen de manera directa como un factor de transcripción que controla la actividad de los genes involucrados en la proliferación de las células de la mama, en la diferenciación y en la malignización (101).

La glándula mamaria está situada en la pared anterior del tórax sobre el músculo pectoral mayor y parte del músculo serrato mayor; se extiende desde la segunda hasta la sexta costilla en el plano vertical y desde la cara lateral del esternón hasta la línea axilar anterior homolateral en el plano horizontal.

La mama está formada por piel, tejido celular subcutáneo y tejido mamario; después de la pubertad el tejido mamario esta formado por elementos glandulares y ductales.

Los elementos glandulares o lóbulos están formados por pequeños conductos secretores (lobulillos) y acinos, que constituyen las unidades terminales de un sistema ductal que se ramifica en forma de subdivisiones a partir de los conductos galactóforos principales. Aproximadamente 10 conductos mayores galactóforos desembocan en el pezón.

Para su estudio la mama se divide en cuatro cuadrantes, súpero-interno, súpero-externo, infero-interno e ínfero-externo y una zona central areola-pezón.

La vascularización de la mama, corresponde, en su mayor parte, a la arteria mamaria interna y a las arterias torácicas laterales. En cuanto a los linfáticos, el plexo papilar o subepitelial de la mama, confluye con la red de linfáticos subepiteliales que se extienden sobre la superficie de la pared torácica, cuello y abdomen. Los vasos linfáticos de la mama drenan a los ganglios axilares, pectorales, infraclaviculares y cadena mamaria interna.

CARCINOMA IN SITU.

El carcinoma in situ de mama se define como una proliferación de células epiteliales malignas, del tejido mamario, sin evidencia de invasión a través de la membrana basal. Es considerado una lesión preneoplásica.

Dependiendo del lugar de proliferación de las células epiteliales, anatomopatológicamente, los carcinomas in situ de la mama se clasifican en:

CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)

Se define como una proliferación de células epiteliales malignas, que crece en el interior de los conductos, sin evidencia de invasión a través de la membrana basal. Es considerado una lesión precursora que, además confiere un riesgo de desarrollo de cáncer infiltrante subsiguiente (102).

Su incidencia se ha incrementado desde 5% hasta un 20% del total de los carcinomas de mama, con la incorporación de las campañas de cribado mamográfico. En el 90% de los casos se diagnostican por la presencia de microcalcificaciones en la mamografía de mujeres por lo demás asintomáticas.

Dependiendo fundamentalmente del grado de atipia nuclear y la presencia de necrosis y, en menor medida de la actividad mitótica y la presencia de microcalcificaciones, (ilustración 6), el CDIS se clasifica siguiendo el sistema de clasificación de Van Nuys en tres grupos (103):

El **CDIS grupo I de bajo grado** que incluye los tumores con núcleos de bajo grado o intermedio y ausencia de necrosis.

El **CDIS de grado intermedio** son como los de bajo grado pero con necrosis

El **CDIS de alto grado** que incluye los tumores con núcleos grandes (células con gran atipia nuclear y elevadas mitosis) con o sin necrosis

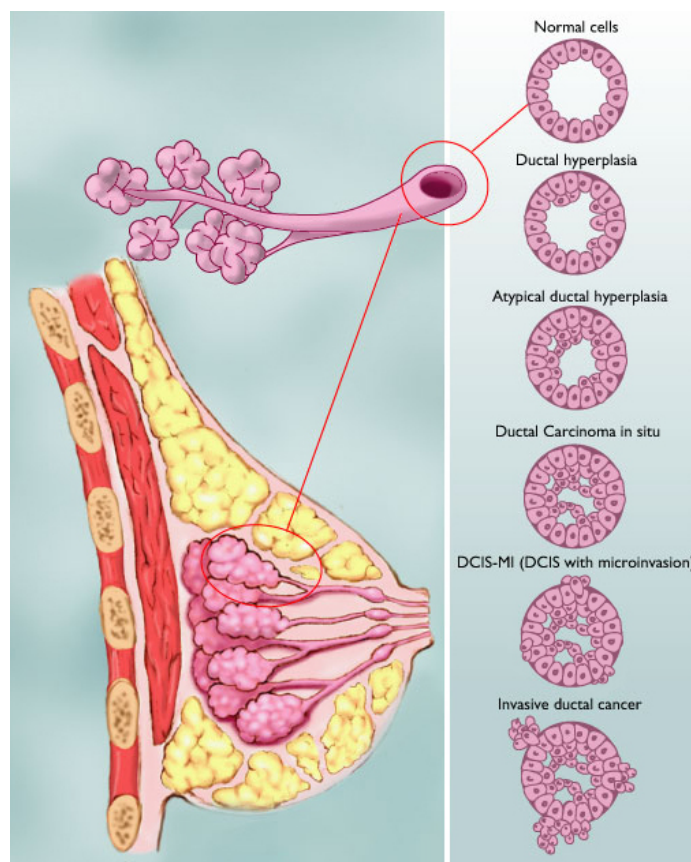


ILUSTRACIÓN 6. CARCINOMA DUCTAL IN SITU (© 2008 BREASTCANCER.ORG)

CARCINOMA LOBULAR IN SITU (CLIS)

Se define como una proliferación de células generalmente pequeñas, poco cohesivas, que se origina en la unidad ducto-lobulillar terminal, con o sin extensión pagetoide hacia el conducto terminal.

Es más frecuente en mujeres de 40-50 años, aunque estudios recientes sugieren un aumento en su incidencia en mujeres mayores. Se ha estimado una incidencia entre el 1-3% de las biopsias de mama benignas. Es una enfermedad multifocal en el 50% de los casos y bilateral (104).

La neoplasia lobulillar es tanto un indicador de riesgo de desarrollo de cáncer de mama, como una lesión precursora. El riesgo de desarrollar un carcinoma es de 1-2% anual y del 30-40% a lo largo de la vida.

CARCINOMAS INVASIVOS

Todos los carcinomas invasivos derivan de la transformación neoplásica del epitelio de la unidad terminal ductal-lobular de la mama.

La clasificación de la OMS contempla 18 tipos histológicos de cáncer infiltrante de mama. Aproximadamente el 75% son carcinoma ductales y el 25% son tipos especiales (105).

Acontinuacion se comentan las características de los más frecuentes

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN

Es el carcinoma invasivo de mama más frecuente (40%- 70%). Se presenta formando cordones sólidos o grupos de células ductales que varían en tamaño, contenido citoplasmático y grado de diferenciación. La necrosis es rara, pero puede existir invasión linfática.

Hasta en un 80% de los casos puede encontrarse componente de carcinoma in situ, habitualmente de alto grado. Su forma de presentación macroscópica refleja la variabilidad histológica, desde tumores estrellados, mal delimitados y duros (carcinoma escirro) a tumores redondeados, bien delimitados y blandos, con amplia variación cromática. (Ilustración 7)

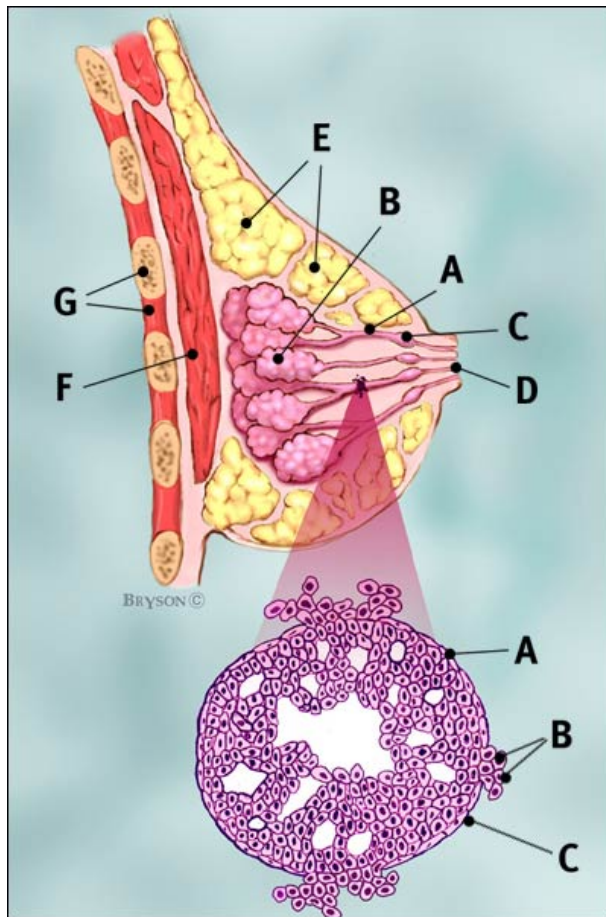


ILUSTRACIÓN 7. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (© 2008 BREASTCANCER.ORG)

CARCINOMA TUBULAR

Es un tipo especial que se caracteriza por un patrón de crecimiento en estructuras tubulares bien diferenciadas, tapizadas por una única capa de células. Tienen un buen pronóstico incluso con metástasis ganglionares, que son mucho menos frecuentes que en el ductal infiltrante.

Son tumores habitualmente menores de 2 cm., con una reacción estromal intensa; frecuentemente se asocia a carcinoma in situ de bajo grado, hiperplasia epitelial atípica o neoplasia lobulillar (106). Prácticamente el 100% expresan receptores hormonales y no sobreexpresan c-erb-B2.

CARCINOMA CRIBIFORME

Es muy poco frecuente (0.8-3.5%) y como en el caso anterior, son tumores de bajo grado citológico, con 100% de expresión de receptores hormonales.

CARCINOMA MUCINOSO O COLOIDE

Se ha observado en mujeres de edad avanzada con larga evolución sintomática. Se caracteriza por abundante moco extracelular en el que sobrenadan grupos de células neoplásicas, generalmente de bajo grado. La necrosis y la invasión linfática son raras y tienen una baja frecuencia de afectación ganglionar, especialmente en el mucinoso puro.

CARCINOMA MEDULAR

Es el tipo histológico que tradicionalmente se ha considerado de buen pronóstico, a pesar de ser un tumor de alto grado citológico. Baja frecuencia de metástasis ganglionares., (menos del 10% de los casos). Aparece con frecuencia en el cáncer de mama familiar asociados a la mutación del gen BRCA1, pero no tanto en los asociados con la alteración del gen BRCA2 (107).

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

Es un tumor con un patrón de crecimiento difuso compuesto por células sueltas o formando hileras y con abundante estroma fibroso, es el patrón clásico más frecuente.

Representa entre el 5 y el 15% de los carcinomas invasivos, con un ligero aumento en su incidencia en los últimos años. La edad media de las pacientes es ligeramente superior a la del carcinoma ductal infiltrante. Clínicamente se suele presentar como una masa palpable y en la mamografía aparece una distorsión arquitectural. Se ha considerado el tipo tumoral con mayores índices de multicentricidad y bilateralidad (variable de unas series a otras).

En un alto porcentaje de casos hay un componente de carcinoma lobulillar in situ. Al igual que en el carcinoma ductal, existen subtipos mixtos, de los cuales el más importante es el que combina un patrón de crecimiento tubular con el clásico, dando lugar al carcinoma tubulo-lobulillar.

Entre el 70 y 95% de estos tumores expresan receptores de estrógenos, especialmente el clásico.

Aunque se ha descrito una menor incidencia de metástasis ganglionares axilares que en el carcinoma ductal, esto puede ser debido a la dificultad en la identificación, con las técnicas rutinarias, de un patrón de crecimiento en los senos ganglionares, simulando histiocitos. Si existen diferencias en el patrón de metástasis a distancia, ya que son más frecuentes en hueso, tracto gastrointestinal, ovarios y útero.

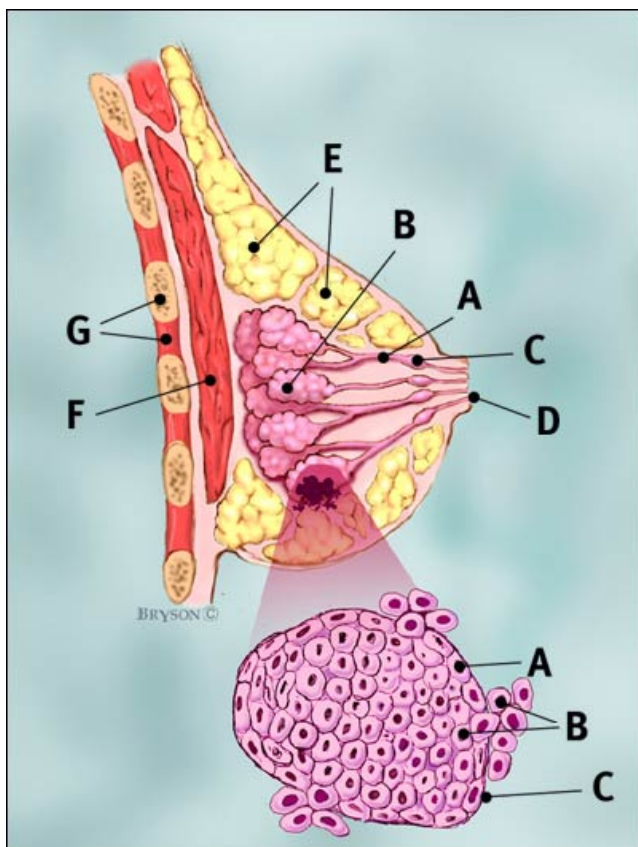


ILUSTRACIÓN 8. CARCINOMA INVASIVO LOBULAR (© 2008 BREASTCANCER.ORG)

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA BASADA EN EL PRONÓSTICO

La histología por si sola no define el pronóstico de los carcinomas invasivos y depende del grado de diferenciación, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis a distancia, en definitiva del estadio del tumor (108).

En relación con estos criterios y según el tipo histológico, los tumores pueden agruparse en categorías de distinto pronóstico (109;110). (Tabla 2)

TABLA 2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA BASADA EN EL PRONÓSTICO

PRONÓSTICO EXCELENTE	PRONÓSTICO BUENO	PRONÓSTICO INTERMEDIO	PRONÓSTICO MALO
<p>Carcinoma tubular puro</p> <p>Carcinoma cribiforme</p> <p>Carcinoma mucinoso</p> <p>Carcinoma tubulo-lobulillar</p> <p>Carcinoma metaplásico con componente tipo fibromatosis</p> <p>Carcinoma adenoide quístico</p>	<p>Carcinoma tubular mixto</p> <p>Carcinoma lobulillar clásico</p>	<p>Carcinoma medular</p> <p>Carcinoma lobulillar, variante</p>	<p>Carcinoma ductal infiltrante</p> <p>Carcinoma lobulillar pleomórfico</p> <p>Carcinoma micropapilar infiltrante.</p>

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER INVASIVO DE MAMA

El comportamiento clínico del cáncer de mama invasivo se caracteriza por una historia natural muy prolongada y heterogénea entre pacientes. Ambos hechos han condicionado todos los intentos terapéuticos en los últimos años.

Apesar de las modificaciones en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores, se sigue observando que en muchos casos el cáncer de mama se comporta de manera muy agresiva con una mortalidad anual del 25%, similar a la de pacientes no tratadas; en otros casos su comportamiento es mucho más benigno con una supervivencia prolongada, incluso después de 10 años, y una mortalidad anual 10 veces inferior (2,5%) (111).

Probablemente la explicación más adecuada es que el carcinoma de mama es una enfermedad heterogénea con un cambio en su agresividad biológica.

Tres aspectos del comportamiento biológico del cáncer invasivo de mama van a influir decisivamente en la historia natural de la enfermedad: la velocidad de crecimiento del tumor, las vías de diseminación local y las vías de diseminación a distancia.

La diferente velocidad de crecimiento definirá el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico (T). No hay ningún modelo teórico que se ajuste exactamente a lo observado clínicamente, ni el más simple de crecimiento exponencial, ni los más complejos que tienen en cuenta factores como la fracción de crecimiento celular y el factor de pérdida celular, o el modelo genético de acumulación de alteraciones genéticas que teóricamente incrementan la agresividad biológica de un tumor en concreto.

Como todos los tumores de naturaleza epitelial, las vías de diseminación son la linfática y la hematogena, responsables respectivamente, de las recidivas locales y de las metástasis a distancia. Es bien conocida la relación entre el tamaño del tumor y la presencia de metástasis ganglionares y, consecuentemente, el impacto de estos factores en la historia natural (112).

Menos de un 5% de los tumores microinvasivos presentarán metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico, porcentaje que se eleva al 45-50% en tumores con un diámetro igual o superior a 3 cm.

Más complejo y de difícil interpretación es el mecanismo de las metástasis a distancia y su relación con los otros factores. Si bien pueden aparecer metástasis en cualquier órgano del cuerpo, las localizaciones más frecuentes son: hígado, pulmón, hueso, y SNC. Es posible, y algunos resultados

preliminares así lo indican, que la detección de algunas alteraciones genéticas específicas permitieran identificar los tumores con capacidad para desarrollar este tipo de metástasis (113).

Del análisis de las curvas de supervivencia se desprende un concepto importante, el punto de inflexión, en el que la pendiente se aplana. En el caso del cáncer de mama ese punto se establece alrededor de los 10 años.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama invasivo, los factores pronósticos y predictivos ayudarán en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad.

Se reconoce como factor pronóstico a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante.

Como factor predictivo a cualquier valor asociado al grado de respuesta a un tratamiento específico. En la actualidad se dispone de variables biológicas o factores predictivos de respuesta, asociados con la respuesta o resistencia a un determinado tratamiento sistémico, entre ellos, los relacionados con la respuesta al tratamiento hormonal y la amplificación del gen HER2/neu.

FACTORES PRONÓSTICOS

AFECTACIÓN GANGLIONAR

En los estadios precoces del cáncer de mama, el factor pronóstico más significativo es la presencia o ausencia de afectación ganglionar axilar.

Existe una relación directa entre el número de ganglios afectados y el riesgo de recidiva o de diseminación metastásica y por consiguiente de la supervivencia (114;115).

Basándose en los datos del Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), la mayoría de los estudios divide el estado de los ganglios en cuatro grupos diferentes, según sean ganglios negativos, positivos de 1 a 3, positivos de 4 a 9 y ≥ 10 , datos que demuestran que la supervivencia global a los 5 años es del 83% para el primer grupo, del 73% si hay de 1 a 3 ganglios positivos, 46% si los ganglios positivos oscilan entre 4 y 12 y un 28% cuando el número es ≥ 13 (116). El riesgo de recaída en ganglios positivos es lo suficientemente elevado como para establecer un tratamiento adyuvante.

En pacientes con ganglios negativos serán otros factores pronóstico los que establezcan la necesidad de este tratamiento.

TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral, tras la afectación ganglionar axilar, es, probablemente, el factor pronóstico más relevante y uno de los más importantes a la hora de delimitar grupos de riesgo en pacientes sin afectación ganglionar.

El estudio macroscópico, especialmente en las fases iniciales del crecimiento tumoral, no siempre demuestra con exactitud el tamaño tumoral; esto puede deberse tanto a características histológicas del propio tumor (carcinoma lobulillar infiltrante), a la existencia de componente intraductal extenso y/o focos tumorales múltiples.

Es preciso hacer una medición exhaustiva de los tumores, macroscópica y microscópicamente, siguiendo una sistemática en el estudio macroscópico de las piezas quirúrgicas y en el muestreo histológico de los tumores ya que esto va a determinar el tratamiento a realizar.

El tumor debe ser medido al menos en dos dimensiones y la mayor es utilizada para la estadificación (T). El tamaño debe verificarse microscópicamente, prevaleciendo, en caso de discrepancia, la medida microscópica del componente invasivo.

El tamaño tumoral se utiliza de forma rutinaria como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante. En general, tumores > 1-2 cm tienen un riesgo de recidiva $\geq 20\%$ por lo que se aconseja tratamiento adyuvante. En tumores <1 cm, deben valorarse otras variables para justificar dicho tratamiento.

Diferentes estudios han observado que las pacientes con tumores < 1 cm y que no reciben ningún tratamiento adyuvante tras la cirugía, tienen un riesgo de recurrencia a los 20 años del 10-12% y con lesiones inferiores a 2 cm, del 25% a los 30 años (117-119).

Este riesgo se incrementa al 35% en los tumores con un tamaño entre 2 y 2,9 cm, al 45% para lesiones entre 3 y 3,9 cm y al 50% en tumores con un tamaño entre 4 y 4,9 cm. Con lesiones de mayor tamaño y sin afectación ganglionar, el pronóstico es similar a las anteriores y es posible que esté relacionado con una menor capacidad para desarrollar metástasis a distancia (120;121).

DIFERENCIACIÓN TUMORAL (GRADO HISTOLÓGICO)

Su importancia como factor pronóstico independiente ha sido publicada en numerosos estudios, mostrando un peor pronóstico en los tumores poco diferenciados, independientemente de la afectación ganglionar y del tamaño tumoral (122).

RECEPTORES HORMONALES (RH)

La presencia de RH, de estrógeno (RE) y de progesterona (RP), en algunos cánceres de mama, se ha asociado con un moderado mejor pronóstico.

A pesar de que la significación pronóstica es limitada, su ausencia se asocia con mayor riesgo de diseminación a distancia en el grupo de enfermas sin afectación ganglionar axilar.

En el estudio de NSABP B-06 en el que pacientes con estadios precoces no recibieron tratamiento sistémico adyuvante, la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años fue de 74% y 92%, respectivamente para pacientes con RE(+) y de 66% y 82% para los RE(-) (123).

EDAD

Las pacientes más jóvenes tienen peor pronóstico que las de edad intermedia. En un estudio con más de 800 tumores localizados, la supervivencia libre de enfermedad en pacientes menores de 40 años era peor que en el resto (64% frente a 88%).

En los análisis multivariantes se ha confirmado que la edad es un indicador pronóstico desfavorable independiente, con un RR entre 1,8 y 1,6.

Estos estudios señalan que en las mujeres de menos de 35 años, los tumores son más agresivos que la media, más indiferenciados, con ganglios afectos y RH negativos y que además tienen un riesgo más elevado de recidiva local cuando se tratan con cirugía conservadora (124;125).

HER2/NEU

El c-erbB-2 (HER2/neu) es un receptor de membrana de 185 kDa, con actividad de tirosin-quinasa. El gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (q21). La sobreexpresión de la

proteína HER2/neu en la membrana de las células tumorales depende de la amplificación del gen y tiene lugar entre el 15 y el 30% de los carcinomas de mama. Su presencia se ha asociado con un peor pronóstico en pacientes con afectación ganglionar axilar (126).

ÍNDICES DE PROLIFERACIÓN CELULAR

La capacidad que tienen las células para dividirse define la posibilidad de crecimiento y diseminación de un tumor. Las células tumorales, al igual que las células normales, pueden estar en la fase de reposo (G0) o en fase de proliferación (G1, S, G2 y M) (ilustración 9).

En teoría, la proporción de células en fase de proliferación, dan información sobre la agresividad del tumor y existen diferentes métodos y técnicas para evaluar dicha proporción; entre ellos: el índice mitótico, la determinación de la fase S medida por citometría de flujo, el índice de captación de timidina tritiada y el estudio de antígenos como el Ki67 y MIB-1, mediante técnicas de inmunohistoquímica.

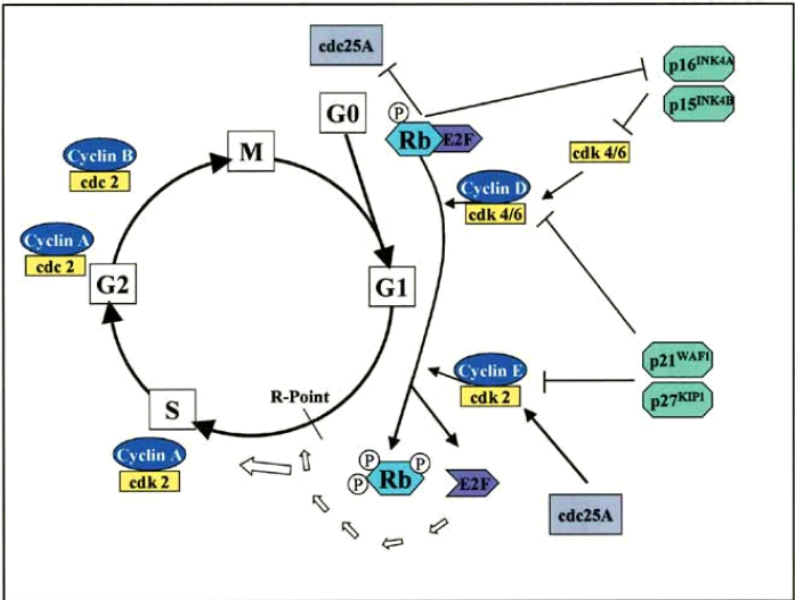


ILUSTRACIÓN 9. CICLO CELULAR Y SU CONTROL POR CDK'S Y CICLINAS

FACTORES PREDICTIVOS

RECEPTORES HORMONALES (RH)

Los RE y RP constituyen la variable más importante para identificar la sensibilidad al tratamiento endocrino. Es conocido que los tumores sin expresión de receptores, no deben ser tratados con hormonoterapia (Chang-2004. Goldhirsch-2005) (127).

En cambio, su presencia es fundamental para considerar tratamiento hormonal en todos los estadios de la enfermedad, desde la adyuvancia a la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Aunque la mayor parte de pacientes con RE positivos responden a la hormonoterapia, existe un porcentaje que no responde o que, tras una respuesta inicial, desarrollan resistencia. Los mecanismos de génesis de esta resistencia no son del todo conocidos, pero en ellos intervienen diferentes proteínas, que participan en el proceso de transducción de señales.

Estudios preclínicos han mostrado como la expresión de HER2/neu junto con un aumento de concentración del activador del receptor de estrógeno AIB1 o SRC3, produce un incremento de la actividad agonista del tamoxifeno, que desencadenaba una resistencia al mismo (Chang-2004) (128).

HER2/NEU

Se considera también un importante factor predictivo de respuesta. La amplificación del gen HER2/neu se ha asociado con un índice bajo de respuesta a esquemas de quimioterapia tipo CMF (Osborne-2003), o a una mayor sensibilidad al tratamiento con antraciclinas (129;130).

Por otra parte, la amplificación de este gen se ha asociado con resistencia al tamoxifeno (131), aunque no todos los estudios han sido concluyentes en este sentido (132).

Sin embargo, dicha amplificación se ha identificado como factor predictivo de respuesta al anticuerpo trastuzumab, observándose que los casos con sobreexpresión o amplificación del gen tenían una mayor respuesta al tratamiento en la enfermedad diseminada, al asociarse el anticuerpo a quimioterapia (133).

Los estudios de distribución aleatoria en el tratamiento complementario con trastuzumab han mostrado que la adición de éste a la quimioterapia o tras ella, conlleva un mayor control de la enfermedad, con una reducción notable del riesgo de recidiva en las pacientes con amplificación del gen.

MÁRGENES DE RESECCIÓN

El estado de los márgenes de resección es un potente indicador del riesgo de recidiva local tras cirugía conservadora (134;135).

La distancia del tumor a los márgenes se mide en milímetros, valorando la distancia al componente infiltrante y al componente in situ del tumor y para la mayoría de los autores, se clasifican en distintas categorías.

- *Margen negativo:* tumor separado del margen por 1 mm o más de estroma fibroadiposo.
- *Margen próximo:* la distancia del tumor al margen es inferior a 1 mm.
- *Margen positivo focal:* menos de tres focos microscópicos de tumor están en contacto con el margen de resección.

No existe una definición “universal” de márgenes libres. En un estudio publicado en el 2005 por Taghian se aborda las diferentes percepciones de los grupos de oncólogos y cirujanos en relación con los márgenes libres de enfermedad tras la cirugía conservadora (136).

A pesar de las diferencias relativas a los márgenes, todos los estudios muestran que los resultados de la cirugía conservadora y radioterapia adyuvante son comparables a la mastectomía en cuanto a supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad.

Pero en ningún caso se considera aceptable dejar márgenes positivos, independientemente del tratamiento complementario posquirúrgico.

OTROS FACTORES PROGNÓSTICOS Y PREDICTIVOS

ACTIVADORES E INHIBIDORES DE PLASMINÓGENO

El proceso de infiltración tumoral y el desarrollo de metástasis es multifactorial. Requiere la acción de enzimas proteolíticas (colagenasas, catepsinas, activadores del plasminógeno).

El activador de plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) es una proteasa sérica importante para el desarrollo de invasión y metástasis porque degrada la matriz extracelular. Niveles altos en el tejido tumoral de uPA y sus inhibidores (PAI-1 y PAI-2) se correlacionan con agresividad tumoral en pacientes con ganglios negativos (137).

Se ha sugerido que pacientes sin afectación ganglionar y niveles bajos de estas enzimas, podrían no necesitar adyuvancia con quimioterapia. El inconveniente para la determinación de estos marcadores es la necesidad de tejido en fresco.

TP53

El papel que tiene la proteína p53 en la célula es que actúa como un factor de transcripción multidiana. Esto significa que controla la expresión de una amplia gama de genes con funciones dispares.

Dentro de las funciones conocidas se destacan la regulación del ciclo celular, la senescencia, la apoptosis, la reparación del daño del DNA causado por agentes genotóxicos, angiogénesis vascular y regulación del estrés oxidativo. (Ilustración 10)

La mutación del gen supresor TP53 se observa entre el 20-30% de los carcinomas de mama y se puede valorar mediante técnicas de secuenciación de ADN y mediante inmunohistoquímica, que pone de manifiesto la acumulación de proteína p53. La mutación de TP53 es un factor de pronóstico adverso y algunos estudios la asocian a resistencias al tratamiento quimioterápico (138).

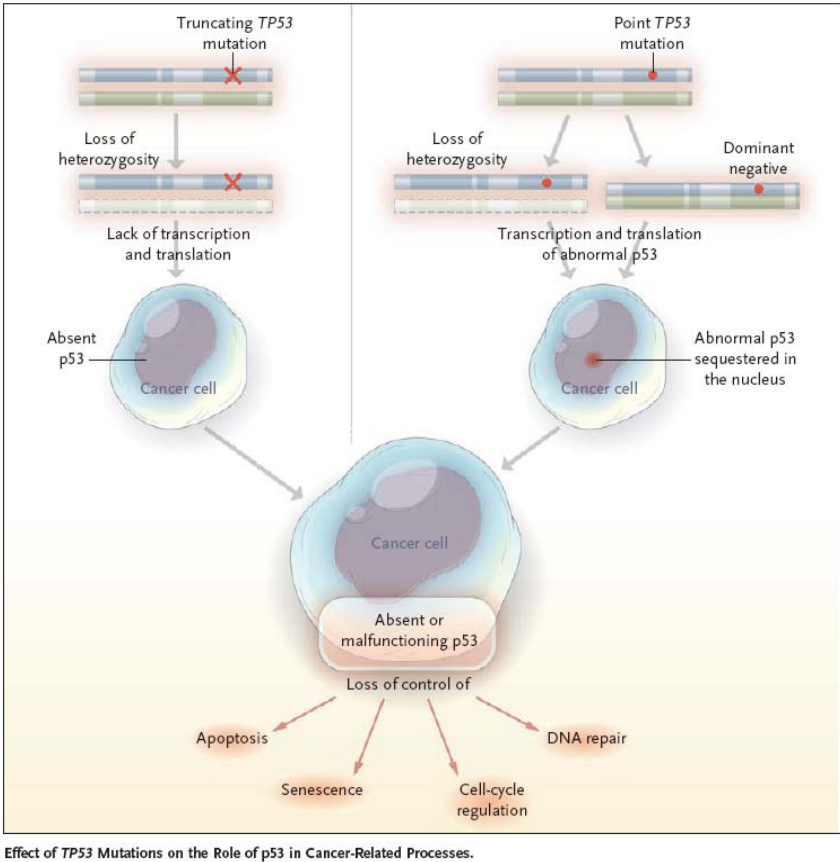


ILUSTRACIÓN 10. EFECTO DE LA MUTACIÓN TP53 Y EL PAPEL DE LA P53 EN LA CARCINOGENESIS (WILLIAM D. FOULKES, M.B., PH.D. N ENGL J MED 2007. 357; 25:2539-41)

PERFIL GENÉTICO

Existe un gran número de genes responsables del comportamiento biológico del cáncer de mama. Gracias al desarrollo de tecnologías basadas en microarrays de ADN, Perou y cols (139) , identificaron cinco tipos de cáncer de mama, según su perfil genético y Sorlie y cols (140), demostraron que los tumores con fenotipo de células basales y los HER2/neu positivos tenían peor pronóstico.

Van Veer y cols identificaron una combinación genética de mal pronóstico, que incluía 70 genes responsables de la regulación del ciclo celular, del desarrollo de invasión, de metástasis y de angiogénesis. En una serie de 295 pacientes, 180 tenían un perfil genético de mal pronóstico y 115 de buen pronóstico. La supervivencia media a los 10 años fue de 54.6% y 94.5%, respectivamente.

Los perfiles genéticos están siendo utilizados como factores de pronóstico y también como factores predictivos de respuesta a quimioterapia y hormonoterapia (141-143).

WWOX

Es un gen supresor asociado con varios tumores, incluyendo el cáncer de mama. La expresión reducida de WWOX, frecuentemente observada en varios tumores, en el caso del cáncer de mama, se asocia con marcadores de mal pronóstico.

En algunos estudios, se relaciona con el metabolismo esteroideo (estrogénico) y debería ser considerado como un nuevo target en la terapia génica debido a la asociación de una elevada expresión de WWOX con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (144).

DETERMINACION DEL RIESGO

Actualmente se aceptan como factores pronósticos, los ya aceptados desde hace muchos años, como son la afectación ganglionar, el grado histológico, el tamaño del tumor y la expresión de los receptores hormonales y factores nuevos como la invasión linfática y vascular y la sobreexpresión de HER2/neu.

La afectación ganglionar es el factor determinante para definir las diferentes categorías de riesgo, definidas en el último consenso de Saint Gallen (145): bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Sobre la base de estas agrupaciones se establece el pronóstico de la enfermedad y el tratamiento adyuvante. (Tabla 3)

TABLA 3. CATEGORIAS DE RIESGO (CONFERENCIA DE ST GALLEN)

BAJO RIESGO	<p>Ganglios negativos y todas las características siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T ≤ 2 cm • Grado 1 • Ausencia de invasión vascular peritumoral extensa • Re y/o rp positivos • Her2/neu negativo • ≥35 años
RIESGO INTERMEDIO	<p>Ganglios negativos y, al menos una de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T > 2 cm • Grado 2-3 • Presencia de invasión vascular peritumoral extensa • RE y RP negativos • HER2/neu positivo • Edad < 35 años <p>Ganglios positivos 1-3 y :</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu negativo • RE y/o RP positivos
ALTO RIESGO	<p>Ganglios positivos 1-3 y</p> <ul style="list-style-type: none"> • RE y RP negativos o HER2/neu positivo <p>Ganglios positivos ≥4</p>

El cribado o “screening”, mediante mamografía, para la detección precoz del cáncer de mama, ha sido una estrategia muy importante para reducir la mortalidad por cáncer de mama. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que el cribado reduce la mortalidad por cáncer de mama, aproximadamente un 26%, en mujeres entre los 50 y los 74 años.

Una cuestión no resuelta en el cribado mamográfico, es su efecto en mujeres entre los 40 y los 49 años, edades en que la imagen mamográfica es menos sensible, pero en las que la fase subclínica de la enfermedad es más corta. La mayor calidad de las mamografías actuales, permite detectar cánceres de mama pequeños no palpables lo que aumenta el beneficio del cribado.

La Sociedad Americana del Cáncer y el CDC (Center Disease Control)) recomienda que el cribado mamográfico se inicie a los 40 años (con una mamografía previa a los 35 años, o a los 30 en mujeres de alto riesgo) y que, entre los 40 y 50 años, se realice un examen físico anual y una mamografía cada uno o dos años. En las mayores de 50 años recomienda el estudio mamográfico anual (146;147).

Las terapias actuales en el cáncer de mama se basan en los estudios de investigación realizados a comienzos de los años setenta, dirigidos a desvelar la etiología y el comportamiento biológico del cáncer de mama, para así, poder diseñar las pautas de tratamiento loco regional y sistémico más idóneas.

Surgieron varios grupos cooperativos, que iniciaron estudios prospectivos y aleatorizados entre los que destacamos:

- 1) National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), integrado por 34 instituciones de EEUU y Canadá.
- 2) Instituto Nacional del Cáncer de Milán.
- 3) Grupo de estudio de Oslo.
- 4) Institute Gustave Roussy.
- 5) Grupo del Hospital Princess Margaret de Canadá.
- 6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Los resultados de estos estudios demostraron una serie de hechos estrechamente relacionados con la biología del tumor, y sobre los que se basaron las líneas de tratamiento, a finales del siglo XX:

- Los ganglios linfáticos regionales tienen una mayor importancia biológica que anatómica y no son barrera para la diseminación de las células tumorales.
- Los factores biológicos son la causa de que algunos ganglios estén infiltrados por el tumor y otros no.
- Las células tumorales pasan del flujo capilar sanguíneo al linfático y viceversa, por lo que se puede concluir que la diseminación tumoral no puede seguir un patrón ordenado como sugerían las teorías de Halsted.
- El cáncer de mama es, con mucha probabilidad, una enfermedad sistémica desde su inicio, lo que no implica que todas las pacientes vayan a desarrollar metástasis a lo largo de su vida, o

que sólo aquellas que las vayan a desarrollar representen a la población con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico

- El número de ganglios axilares positivos es una variable pronóstica importante y la recidiva y supervivencia es independiente del número de ganglios axilares extirpados.

El tratamiento del cáncer de mama se aborda desde un tratamiento locorregional del tumor (cirugía y radioterapia) y un tratamiento sistémico, (hormonoterapia, quimioterapia e inmunoterapia).

TRATAMIENTO NO CONSERVADOR

Mastectomía: El término mastectomía hace referencia a la extirpación de la glándula mamaria. Actualmente existen diferentes tipos de mastectomías dependiendo de la mayor o menor agresividad, en términos quirúrgicos, de la intervención.

Mastectomía Radical: Conocida como mastectomía radical de Halsted y de Meyer, es la clásica mastectomía, y consiste en la extirpación de la glándula mamaria, ambos pectorales y vaciamiento axilar completo.

Halsted comenzaba la intervención por la mama y terminaba en la axila; Meyer empezaba por el vaciamiento axilar y seguía con los pectorales para acabar con la mama. La incisión empleada era vertical, y los resultados estéticos eran pésimos.

Ha sido el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama hasta hace 25 años.

Mastectomía Radical Modificada:

- Mastectomía radical modificada de Patey, en la que se extirpa la glándula mamaria con el pectoral menor y la fascia del pectoral mayor, con vaciamiento axilar completo.
- Mastectomía radical modificada de Madden y Auchincloss, en la que se extirpa la glándula mamaria sin pectorales, con vaciamiento axilar a poder ser completo.

La incisión empleada es horizontal, con lo cual se mejora el resultado cosmético. De todas las mastectomías, la que más indicaciones y más se realiza en la actualidad, es la mastectomía radical modificada, en cualquiera de sus dos variantes.

Mastectomía Simple: Consiste en la extirpación de la glándula mamaria, casi siempre sin vaciamiento axilar, a través de una incisión generalmente horizontal. Este tipo de mastectomía tiene una indicación o finalidad más paliativa que curativa, es decir, de limpieza en la mayoría de las ocasiones.

Mastectomía Subcutánea: Se trata de la extirpación de la mayor parte de la glándula mamaria conservando la piel, pezón y areola, con o sin vaciamiento ganglionar.

Nodulectomía: Es la extirpación de una lesión palpable o localizada por radiología con fines diagnósticos o terapéuticos.

Puede estar rodeada o no de tejido sano alrededor. Es un tipo de cirugía que se realiza cuando hay una baja o nula sospecha de malignidad y no se considera el tratamiento adecuado, especialmente si no existen márgenes de seguridad.

Tumorectomía: Es la extirpación de la lesión palpable, o en las no palpables, previa localización, ya sea mediante la colocación de arpón o de aguja bajo visualización de la lesión por ecografía o estereotaxia.

El tumor se extirpa rodeado por completo del tejido adiposo o mamario normal, para obtener márgenes libres macroscópicos.

La tumorectomía debe llegar hasta la fascia del pectoral mayor en su parte más profunda pero no es necesaria su resección, excepto cuando el tumor está en contacto con ella.

Es importante el marcaje de la pieza quirúrgica. En caso de que la lesión no sea palpable, se procede a la comprobación radiológica.

Cuadrantectomía: Consiste en la extirpación de un cuadrante de la mama que incluye tejido glandular, aponeurosis del pectoral mayor y un segmento de piel

Para valorar si la indicación de tratamiento conservador es la adecuada, hay que considerar:

- La relación del tamaño del tumor con el tamaño de la mama debe permitir obtener unos bordes de resección libres de enfermedad y un resultado estético aceptable. El tamaño máximo recomendado para realizar cirugía conservadora oscila entre los 3 y los 5 cm (estadios I y II, N0, N1). En tumores de más de 5 cm es posible plantear la opción de quimioterapia neoadyuvante (148), para, si hay respuesta, llevar a cabo una cirugía conservadora. Además, permite un control de la enfermedad y averiguar la sensibilidad del tumor al régimen de quimioterapia administrado.
- Presencia de márgenes con tejido sano alrededor que permitan un aceptable resultado cosmético. Si el margen quirúrgico es positivo a pesar de intentos razonables de conseguir márgenes libres, no se realizará cirugía conservadora.

- Estará contraindicada ante la presencia de tumores multicéntricos afectando a más de un cuadrante de la mama o ante microcalcificaciones difusas de apariencia maligna distribuidas por toda la mama.
- La localización subareolar no es una contraindicación absoluta para la cirugía conservadora ya que se puede obtener un buen control con radioterapia adyuvante, sin embargo, la tumorectomía central, que implica la resección del complejo areola-pezones, tiene limitaciones estéticas.
- Las enfermedades que causan vasculitis de los vasos pequeños o que producen alteraciones dérmicas como las colagenosis pueden incrementar el número de complicaciones tras el tratamiento conservador. El lupus o la esclerodermia son contraindicaciones absolutas para algunos autores y relativas para otros.
- El embarazo y la irradiación previa de algún área de la mama, por ejemplo por enfermedad de Hodgkin o por cáncer de pulmón, son contraindicaciones absolutas para el tratamiento conservador.
- La edad de la paciente, la historia familiar o el uso de prótesis o reconstrucciones de la mama, no son contraindicaciones del tratamiento conservador.
- A las pacientes con carcinoma lobulillar también se les puede ofrecer la posibilidad de cirugía conservadora, siempre que haya posibilidad de obtener márgenes libres y se excluya la presencia de multicentricidad.
- La presencia de adenopatías axilares móviles o fijas no son una contraindicación de la cirugía conservadora y no se ha demostrado incremento en las recidivas locales.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA

La finalidad de la radioterapia adyuvante en el tratamiento conservador del cáncer de mama es erradicar, con dosis moderadas de radiación, focos microscópicos del tumor que pudieran quedar tras la cirugía, proporcionar tasas de control local y supervivencia equivalentes a la mastectomía, maximizar la calidad de vida de las pacientes minimizando las complicaciones y alcanzar un resultado cosmético aceptable.

Consiste en radiación con haz externo a toda la mama con dosis de 45Gy a 50Gy en fracciones diarias de 1.8 Gy a 2 Gy por un período de cinco semanas.

Se ha comparado la cirugía conservadora sola con la cirugía conservadora más radioterapia en varios ensayos clínicos (149;150). Todos muestran una tasa de recurrencia más alta en las mujeres que han recibido solo cirugía, además no se ha identificado ningún subgrupo que no se haya beneficiado de la radioterapia adyuvante

RADIOTERAPIA ADYUVANTE POSTMASTECTOMÍA

Se administra radioterapia adyuvante a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales a aquéllas mujeres que se piensa que corren alto riesgo de desarrollar recurrencia locorregional después de la mastectomía.

Se consideran factores de alto riesgo: 4 ganglios positivos o más, extensión ganglionar extracapsular muy evidente, tumores primarios muy grandes y márgenes de resección profundos positivos.

La publicación de tres ensayos clínicos en pacientes con radioterapia y quimioterapia postoperatoria con seguimiento a largo plazo y que observaban ventajas en la supervivencia, ha llevado al EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) a realizar un meta análisis comparando la cirugía sola con radioterapia postoperatoria que incluyo resultados de los ensayos realizados en Dinamarca y Canadá, no mostraron ninguna diferencia clara en la supervivencia global a los 20 años (151).

TRATAMIENTO SISTEMICO

HORMONOTERAPIA

La hormonoterapia fue el primer tratamiento antineoplásico con un mecanismo de acción desarrollado bajo el concepto diana específico.

La proteína del receptor de estrógeno (RE) será pues el objetivo de los tratamientos hormonales del cáncer de mama, tanto de la enfermedad avanzada como en estadios iniciales (152).

A diferencia de otras dianas terapéuticas, el RE está presente en aproximadamente unas tres cuartas partes de los tumores de mama. El receptor de progesterona (RP), posiblemente no actúa como una diana, sino que al ser un producto de la acción génica del RE, informa principalmente del estado funcional de éste.

Los diferentes tratamientos hormonales actúan de forma específica sobre el RE a través de varios mecanismos:

a) Disminuyendo la producción de estrógenos

- Supresión o ablación ovárica: utilizada en pacientes premenopáusicas, se puede efectuar por medio de la cirugía (se podría realizar en pacientes con alto riesgo genético de cáncer de mama y ovario), de la radioterapia (en desuso) o a través de los agonistas de la LHRH (de elección).
- Inhibidores de la aromatasa

b) Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

- Se unen al receptor de estrógeno alterando su conformación. Pueden actuar como agonistas y antagonistas, dependiendo del tejido, célula o contexto génico. En este grupo, el tamoxifeno y el toremifeno.

c) Antagonistas puros

- Se combinan con el receptor de estrógeno, produciendo siempre actividad antagonista; también producen degradación del receptor. Evaluados en enfermedad avanzada, en la actualidad se investiga su uso en adyuvancia.

Tamoxifeno:

La utilización del tamoxifeno y sus beneficios como tratamiento adyuvante del cáncer de mama ha sido evaluada en numerosos estudios. La EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) en 1998 publicó un meta análisis (153) que incluía a 37000 mujeres en 55 ensayos clínicos con tamoxifeno. En este análisis se encontró que las ventajas del tamoxifeno estaban limitadas a las mujeres cuyos tumores de mama tenían RE positivos o desconocidos; en estas mujeres la reducción, proporcional a los 10 años, de las recurrencias y la mortalidad asociadas a cinco años de tratamiento, fueron del 47% y el 26% respectivamente.

El meta análisis más reciente del EBCTCG (154) también confirmó las ventajas del tamoxifeno adyuvante en las mujeres premenopáusicas con RE positivos. Las mujeres menores de 50 años de edad obtuvieron una ventaja semejante al obtenido para mujeres mayores. Además la reducción proporcional tanto de recurrencias como de mortalidad, asociada con el uso de tamoxifeno fue semejante en las mujeres con ganglios positivos que en las que tenían ganglios negativos; aunque la

mejora en la supervivencia a los 10 años fue mayor en las mujeres con ganglios negativos (10,9% vs 5,6%).

En relación con la duración del tratamiento con tamoxifeno, los resultados del protocolo B-14 del NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) que evaluó las terapias de 5 y 10 años, no indican ninguna ventaja de la continuidad del tratamiento por más de cinco años en mujeres con ganglios negativos y receptor de estrógenos positivo (155).

La asociación de quimioterapia al tratamiento con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con RE positivos ha sido evaluado en diferentes ensayos clínicos y los resultados globales de la evidencia disponible indican que esta asociación da como resultado una ventaja significativa, pero pequeña, en la supervivencia (156).

QUIMIOTERAPIA

El concepto de la enfermedad sistémica, reflejado en la presencia de micrometástasis en las fases más iniciales del tumor, define la utilidad del tratamiento complementario, con el fin de obtener una disminución del riesgo de recidivas y de muerte.

El aumento de la supervivencia con la utilización de la quimioterapia como adyuvante al tratamiento locoregional del cáncer de mama se ha demostrado con el meta análisis realizado por EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) que resumió los resultados de todas las pruebas aleatorias que comenzaron antes de 1990 y que abarcaron grupos de tratamiento que diferían solamente con respecto a los regímenes de quimioterapia que se comparaban (157). El efecto de la quimioterapia resultó independiente de la afectación ganglionar, de la presencia o no de receptores estrogénicos y de si se administraba o no tamoxifeno; sin embargo la ventaja de la quimioterapia varió bastante de acuerdo con la edad y el estado menopáusico.

Para todas las mujeres menores de 50 años de edad, la quimioterapia adyuvante mejoro en un 10% la supervivencia a los 15 años y un 3% en las mujeres entre 50-69 años.

La reducción en el riesgo de recidiva era semejante, independientemente de la edad y si se estaban tratando a las pacientes con tamoxifeno o no.

OBJETIVOS

- 1.- Conocer la epidemiología descriptiva del Cáncer de mama en la Comunidad Autónoma de Madrid.
2. Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre el Cáncer de mama recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC).
3. Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del Cáncer de mama mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.
4. Estimar la posible influencia de la demora terapéutica en la supervivencia.

La población estudiada procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos del Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) (158).

En todo el proceso del trabajo se ha respetado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

El SIDC recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales incluidos en el programa.

Muchos de estos hospitales son universitarios, y por tanto con capacidad para tratar de forma completa los procesos oncológicos que registran; asimismo están incluidos todos los hospitales de referencia de las Áreas de Salud de la Comunidad de Madrid

Se estima que la población sometida a vigilancia por estos hospitales se acerca a los 2 millones (1.972.271 madrileños).

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. Archivos de historias clínicas.
2. Anatomía patológica.
3. Admisión de enfermos.
4. Informes de alta médica.
5. Comité de Tumores.
6. Servicios de Oncología (médica y radioterapia).

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-O3 (159)) sea igual o superior a 2.

En lo relativo a la relación que éste tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE MAMA

Consta de 16160 pacientes diagnosticados de cáncer de mama entre el 1 de enero de 1999 y el 31 diciembre de 2006.

El concepto de cáncer de mama es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIEO-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 (159). En esta clasificación el cáncer de mama se codifica C50, incluye toda la mama y excluye la porción cutánea de la misma.

Las sublocalizaciones están detalladas en el capítulo de variables proporcionadas por el SIDC.

En esta base se recogen un total de 16160 pacientes de los cuales 51 son varones y el resto son mujeres.

El escaso número de varones en relación con las mujeres puede introducir un factor de confusión en nuestro estudio y por ello solo se analizaran 16109 casos, todos ellos mujeres.

VARIABLES UTILIZADAS

DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (160) para cada tumor registrado es el siguiente:

DATOS DE FILIACIÓN

Identifican al paciente. (Estos datos, no han estado disponibles para mantener la confidencialidad de los pacientes).

Además, se incluye el código de la institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad.

- 1. Sexo.** Hombre o Mujer.
- 2. Edad en el momento del diagnóstico.**
- 3. Código de la institución.** Hospital de procedencia
- 4. Zona Sanitaria.**
- 5. Procedencia del paciente**
 - 1 Mismo Hospital.
 - 2 Atención Primaria.
 - 3 Medicina Privada.
 - 4 Atención Especializada.
 - 5 Urgencias Hospital.
 - 6 Otra Comunidad Autónoma.
 - 7 Desconocido.
- 6. Procedencia del DEPRECAM** (Programa de detección precoz del cáncer de mama en la Comunidad de Madrid).

7. Fecha del primer diagnóstico.

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

8. Diagnóstico y tratamiento en otro centro.

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- 1 No.
- 3 Diagnosticado pero no tratado.
- 4 Diagnosticado y tratado en otro centro.
- 9 Sin información.

9. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No.
- 1 Clínica solamente.
- 2 Investigaciones clínicas.
- 3 Cirugía sin histología.
- 4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.
- 5 Citología.
- 6 Histología.
- 7 Histología en otro centro.
- 8 Autopsia.
- 9 Desconocido.

10. Fecha de la primera consulta en el centro que informa.

11. Fuente de la información.

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión.
- 2 Anatomía Patológica.
- 3 Otros servicios.
- 4 Archivo.
- 5 Oncología.
- 6 Otros.
- 7 Desconocido.

12. Codificación topográfica. Localización tumoral.

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-03 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 (159).

Los códigos topográficos de la CIE-03 tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI, es la abreviatura de "*Sine Alter Indicatio*" (sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

Así el cáncer de mama se codifica C50 y sus sublocalizaciones son:

C50.0 Pezón.

C50.1 Porción central de la mama.

C50.2 Cuadrante superior interno.

C50.3 Cuadrante inferior interno.

C50.4 Cuadrante superior externo.

C50.5 Cuadrante inferior externo.

C50.6 Prolongación axilar.

C50.8 Tumores que comparten los límites de dos o más subcategorías.

C50.9 Mama SAI.

13. Relación con otros tumores.

Informa sobre la relación con el resto de las neoplasias del organismo.

14. Codificación morfológica. Histología del tumor.

Según la CIE-O3, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-O3 son iguales las histologías también lo son.

En el caso de la mama, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías más frecuentes representadas en nuestra casuística:

800 Neoplasias SAI.

8000/3 Neoplasia maligna.

801 –804 Neoplasias epiteliales SAI.

8010/2 Carcinoma in situ SAI.

8010/3 Carcinoma SAI.

8020/3 Carcinoma indiferenciado.

805-808 Neoplasias de células escamosas.

8050/3 carcinoma papilar.

814-838 Adenomas y adenocarcinomas.

8211/3 Adenocarcinoma tubular.

844-849 Neoplasias císticas mucinosas y serosas.

8480/3 Adenocarcinoma mucinoso.

850-854 Neoplasias ductales y lobulares.

8500/2 Adenocarcinoma intraductal no infiltrante.

8500/3 Adenocarcinoma intraductal infiltrante.

8510/3 Adenocarcinoma medular.

8520/3 Adenocarcinoma lobular.

8522/3 Carcinoma mixto ductal y lobular.

8530/3 Carcinoma inflamatorio.

8540/3 Enfermedad de Paget.

15. Extensión tumoral.

El grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar de determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

- 1 In Situ. Tumor maligno no invasivo. La basal está intacta.
- 2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen. Independientemente del T, el N=0.
- 4 Regional. El tumor está extendido por continuidad a otros órganos. Nuestra versión no diferencia entre regional SAI, por extensión directa, a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente el SIDC. El N=1.
- 6 Diseminado. Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastásicos. Independientemente del T y del N, M=1.
- 9 Desconocido. No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (ICPDES) (161).

Esta clasificación encuentra su correspondencia con el estadiaje TNM, edición de 2002 (162) para el cáncer de mama.

16. Estadio del tumor

Estadios establecidos por la AJCC basado en la clasificación TNM edición del 2002. (163)
(Tabla 4)

TABLA 4. ESTADIO DEL TUMOR AJCC

Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

17. Tamaño del tumor

El tamaño del tumor viene recogido en el SIDC según la clasificación TNM del 2002.

El tamaño tumoral patológico para la clasificación T es una medida del componente invasivo, exclusivamente. Las definiciones para clasificar el tumor primario son las mismas para la clasificación clínica que para la patológica.

Si las medidas se hacen por examen físico, se utilizarán T1, T2 y T3. Si se utiliza la mamografía o las medidas patológicas, los subíndices pT y mT podrán ser utilizados.

Tx: el tumor primario no puede ser evaluado.

T0: no existe evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

Tis (DCIS): Carcinoma ductal in situ.

Tis (LCIS): Carcinoma lobulillar in situ.

Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón, sin carcinoma asociado.

NOTA: La enfermedad de Paget con carcinoma asociado, se clasifica según el tamaño del tumor.

T1: Tumor de 2 cm o menos, en la mayor dimensión.

T1mic: Microinvasion igual o menor de 0.1 cm. en la mayor dimensión.

T1a: Tumor de más de 0.1 cm. pero no mayor de 0.5 cm. en la mayor dimensión.

T1b: Tumor mayor de 0.5 cm. pero no mayor de 1 cm. en la mayor dimensión.

T1c: Tumor de más de 1 cm. pero menor de 2 cm. en la mayor dimensión.

T2: Tumor mayor de 2 cm. pero menor de 5 cm. en la mayor dimensión.

T3: Tumor mayor de 5 cm. en la mayor dimensión.

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica o a la piel.

T4a: Extensión a la pared torácica, excluyendo el músculo pectoral.

T4b: Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama.

T4c: Ambos T4a y T4b.

T4d : Carcinoma inflamatorio.

18. Afectación ganglios regionales.

Recogida en base a la clasificación clínica TNM 2002.

Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0: No existen metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis móviles en ganglios axilares ipsilaterales.

N2: Metástasis fijas en ganglios axilares ipsilaterales o en cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes (detectadas por estudios de imagen, excluyendo la linfoescintigrafía, o por examen clínico), en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilar.

N2a: Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijados unos a otros o a otras estructuras.

N2b: Metástasis “aparentemente clínica” en cadena mamaria interna ipsilateral y en ausencia de evidencia clínica de afectación axilar.

N3: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación axilar, o afectación “aparentemente clínica” de la cadena mamaria interna ipsilateral con la presencia de evidencia clínica de afectación axilar; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de la cadena axilar y/o de la cadena mamaria interna.

N3a: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.

N3b: Metástasis en cadena mamaria interna ipsilateral y en cadena axilar.

N3c: Metástasis en cadena supraclavicular ipsilateral.

19. Metástasis a distancia

Clasificación TNM.

Mx: las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.

M0: no hay metástasis a distancia.

M1: Hay metástasis a distancia.

20. Grado de diferenciación del tumor.

El grado de diferenciación del tumor viene recogido en la base de datos en base a la clasificación de Elston-Ellis, modificado por Scarff- Bloom- Richardson (Fitzgibbons 2000) (164).

Gx: Grado desconocido.

G I: Bien diferenciado.

G II: Medianamente diferenciado.

G III: Poco diferenciado.

G IV: indiferenciado.

21. Tumores primarios multiples.

La presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo. Según los criterios de la IARC (165):

- 1 La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
- 2 Cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
- 3 Otro tumor primario o múltiple es aquel que presente:
 - 3.1 Igual localización pero diferente histología.
 - 3.2 Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos)
 - 3.3 Distinta histología y diferente localización.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

- 0 No.
- 1 Sí, verdadero.
- 2 Segundo tumor clínico.
- 3 Dudoso.
- 9 Sin especificar o desconocido.

El TPM verdadero es aquél con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

22. Receptores hormonales: Receptores Estrógenos (RE) y Receptores Progesterona (RP)

El SIDC recoge el estudio de la presencia o ausencia de receptores hormonales de estrógenos y progesterona del tumor:

Receptores Estrogénicos:

- 0 No aplicable.
- 1 RE positivos.
- 2 RE negativos.
- 3 No realizados.
- 4 Desconocido.

Receptores de Progesterona:

- 0 No aplicable.
- 1 RP positivos.
- 2 RP negativos.
- 3 No realizados.
- 4 Desconocido.

DATOS DEL TRATAMIENTO.

22.Fecha de inicio del tratamiento.

23.Tratamiento en el centro que informa.

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 1 Sin tratamiento.
- 2 Cirugía.
- 3 Radioterapia.

- 4 Trasplante de Médula Ósea (TMO).
- 5 Quimioterapia.
- 6 Hormonoterapia.
- 7 Inmunoterapia.
- 8 Tratamiento paliativo o asintomático.
- 9 Otras terapias.
- 10 Desconocido o sin información.

24.Evolución.

Cada aniversario se codifica como variable revisión1, revisión 2 y así sucesivamente, recogiendo en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No applicable.
- 1 Vivo, libre de enfermedad.
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación.
- 4 Fallecido.
- 8 Sin información.
- 9 Desconocido o perdido definitivamente.

DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.

25.Fecha de la muerte.

26.Causa de muerte respecto al tumor.

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 1 Vivo, no applicable.
- 2 Progresión tumoral.
- 3 Complicaciones clínicas.
- 4 Toxicidad del tratamiento.
- 5 No relacionada con el tumor.
- 9 Sin información.

27.Codificación internacional de la causa de la muerte. CIE-9 (166).

La causa de muerte se codifica según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena (CIE-9).

28.Fecha del último contacto.

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

29.Supervivencia.

Es el tiempo en meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

30.Status

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido.
- 3 Sin información.

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables:

1. Edad.

Se han realizado dos variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión.

“Edad en grupos de quince años” .

La realiza el NCDB, y determina 8 grupos: De 0-14, 15-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, ≥ 80 años.

“Edad agrupada menores de 40 años, 40-49 años y 50 o más años”.

Determinada por la menopausia. Como desconocemos la edad de la menopausia en los casos establecemos tres grupos de edad “menores de 40 años” (edad fértil), 40- 49 años (edad premenopáusica) y ≥ 50 años (edad menopáusica).

2. Histología.

La variable histológica que proporciona el SIDC, se agrupó por motivos estadísticos en 7 grupos histológicos.

“Histología por grupos de interés”.

Se agregaron para evitar la dispersión de los datos, ya que en total teníamos 22 grupos histológicos y 71 tipos histológicos codificados por la CIE-O3. Los cuales corresponden:

5 a carcinomas in situ de la mama.

4 a carcinomas invasivos de mama sin especificar.

18 a Neoplasias no mamarias.

29 a carcinomas invasivos de la mama.

En la clasificación de la OMS y AJCC (CIE-O3) se contemplan 18 grupos histológicos de cáncer infiltrante de mama (167;168) y según el tipo histológico, los tumores invasivos pueden agruparse en categorías de distinto pronóstico (104;105).

En base a esto y para poder analizar la histología del cáncer de mama y su asociación con otras variables, hemos establecido los siguientes grupos histológicos:

1. Carcinomas in situ de la mama:

- Carcinoma intraductal in situ.
- Carcinoma lobular in situ.

2. Carcinomas invasivos de mama:

- Carcinomas invasivos con pronóstico excelente (supervivencia a 10 años >80%): Carcinoma tubular puro, carcinoma cribiforme, carcinomas mucinosos, carcinoma tubulo-lobulillar, carcinoma metaplasico con componente tipo fibromatosis, carcinoma adenoide quístico).
- Carcinomas invasivos con pronóstico bueno (supervivencia a 10 años 60-80%): carcinoma tubular mixto, carcinoma lobulillar clásico).
- Carcinomas invasivos con pronóstico intermedio (supervivencia a 10 años 50-60%): carcinoma medular, carcinoma lobulillar (variante).
- Carcinomas invasivos con pronóstico malo (supervivencia a 10 años < 50%): carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar pleomórfico, carcinoma micropapilar infiltrante).
- Carcinomas invasivos sin especificar.

3. Neoplasias no mamarias (169;170).

3. Nº de diagnósticos por trienios.

El tiempo total del estudio se analizo año por año para valorar la evolución del número de diagnósticos: 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005 y 2006.

4. Localización anatómica del tumor.

La variable localización se estudio en función de la codificación topográfica de la CIE-03:

1. Pezón y Porción central de la mama.
2. Cuadrante superior interno.
3. Cuadrante inferior interno.
4. Cuadrante superior externo.
5. Cuadrante inferior interno.
6. Prolongación axilar.

Se agrupo pezón y porción central de la mama debido al escaso numero de casos en estas localizaciones.

5. Receptores Estrogénicos.

La variable de receptores estrogénicos que proporciona el SIDC, se agrupó al comprobar que no existen diferencias estadísticas en:

- 1 Positivos
- 2 Negativos

6. Receptores de progesterona

La variable de receptores estrogénicos que proporciona el SIDC, se agrupó al comprobar que no existen diferencias estadísticas en:

- 1 Positivos.
- 2 Negativos.

7. Referentes al tratamiento.

Se establecieron 3 variables relacionadas con el tratamiento.

- **“Secuencia de tratamientos recibidos por al menos el 1% de los sujetos”**

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos más frecuentemente empleadas.

1. solo cirugía.
2. solo hormonoterapia.
3. solo quimioterapia.
4. cirugía más cirugía.
5. cirugía más radioterapia.
6. cirugía más quimioterapia.
7. cirugía más hormonoterapia.
8. cirugía más desconocido.
9. cirugía más cirugía más quimioterapia.
10. cirugía más cirugía más hormonoterapia.
11. cirugía más radioterapia más quimioterapia.
12. cirugía más radioterapia más hormonoterapia.
13. cirugía más radioterapia más desconocidos.
14. cirugía más quimioterapia más radioterapia.
15. cirugía más quimioterapia más hormonoterapia.
16. cirugía más quimioterapia más desconocido.
17. cirugía más hormonoterapia más radioterapia.
18. cirugía más hormonoterapia más desconocido.
19. quimioterapia más cirugía más quimioterapia.
20. cirugía más cirugía más quimioterapia más radioterapia.
21. cirugía más quimioterapia más hormonoterapia más radioterapia.
22. quimioterapia más cirugía más quimioterapia más radioterapia.
23. cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia.

- **“Tratamiento Quirúrgico”.**

Realizada para analizar los diferentes tipos de cirugía que se realiza en la mama.

1. Tumorectomía con vaciamiento ganglionar.
2. Tumorectomía sin vaciamiento ganglionar.
3. Tumorectomía sin información ganglionar.
4. Cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar.
5. Cuadrantectomía sin vaciamiento ganglionar.
6. Cuadrantectomía sin información ganglionar.
7. Mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar.
8. Mastectomía simple/subcutánea sin vaciamiento ganglionar.
9. Mastectomía simple/subcutánea sin información ganglionar.
10. Mastectomía radical.

- **“Tratamiento Quirúrgico conservador no conservador”**

Realizada para estudiar si la cirugía que se realiza en la mama es conservadora o no.

Agrupamos en:

1. Cirugía conservadora: tumorectomías y cuadrantectomías.
2. Cirugía no conservadora: cualquier tipo de mastectomías.

8. Demora en el comienzo del tratamiento.

El retaso en el tratamiento codificado en el SIDC es la diferencia, en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento (171). Para analizar la demora en el tratamiento se realizó una variable **“demora mayor/menor de 40 días”** agrupando, por criterios estadísticos entre:

- 1 Menos de 40 días.
- 2 ≥ 40 días.

1. Causa de muerte respecto al tumor.

Para el estudio de las causas de muerte y su asociación con otras variables se excluyeron los casos recogidos como sin información (desconocemos si está vivo o muerto).

- 1 Vivo, no applicable.
- 2 Progresión tumoral.
- 3 Complicaciones clínicas.
- 4 Toxicidad del tratamiento.
- 5 No relacionada con el tumor.

2. Statu vital.

Para el estudio de supervivencia solo se tuvieron en cuenta los sujetos fallecidos por progresión del tumor.

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido por progresión tumoral.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows. Illinois, USA: Inc Chicago, 2005.)

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher cuando fue preciso.

Asimismo, se realizaron, cuando estuvieron indicados, análisis de regresión, para valorar las correlaciones (172).

La significación se consideró a nivel de $p < 0,05$.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite (173).

El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos (174;175).

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas. Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 7º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank. Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001(176;177).

SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral.

Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

ANÁLISIS DE COX

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, fueron incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox (178-180).

Tanto las variables continuas como las categóricas fueron transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero (181).

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación $<0,05$; no obstante hay autores que para los fenómenos biológicos admiten un nivel de significación menos restrictivo (182).

Se han construido una serie de modelos, en los que, en un principio se tomaron todas aquellas variables que presentaron un nivel de significación; posteriormente se construyeron otros modelos en los que ya no figuraban aquellas variables que en los anteriores habían perdido la significación.

Se ha construido un modelo con especial referencia a los tratamientos quirúrgicos.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES DE NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

CARACTERISICAS DE LA POBLACIÓN.

El total de la población estudiada son 16109 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, entre 1 de Enero del 1999 y el 31 de Diciembre de 2006, recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid, (CAM), o Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la CAM (SIDC).

La frecuencia de mujeres diagnosticadas por trienios se mantiene constante o ligeramente ascendente. El número de casos registrados por el sistema desde el año 1999 al 2006 es de aproximadamente 2000 casos/año (Gráfico 2).

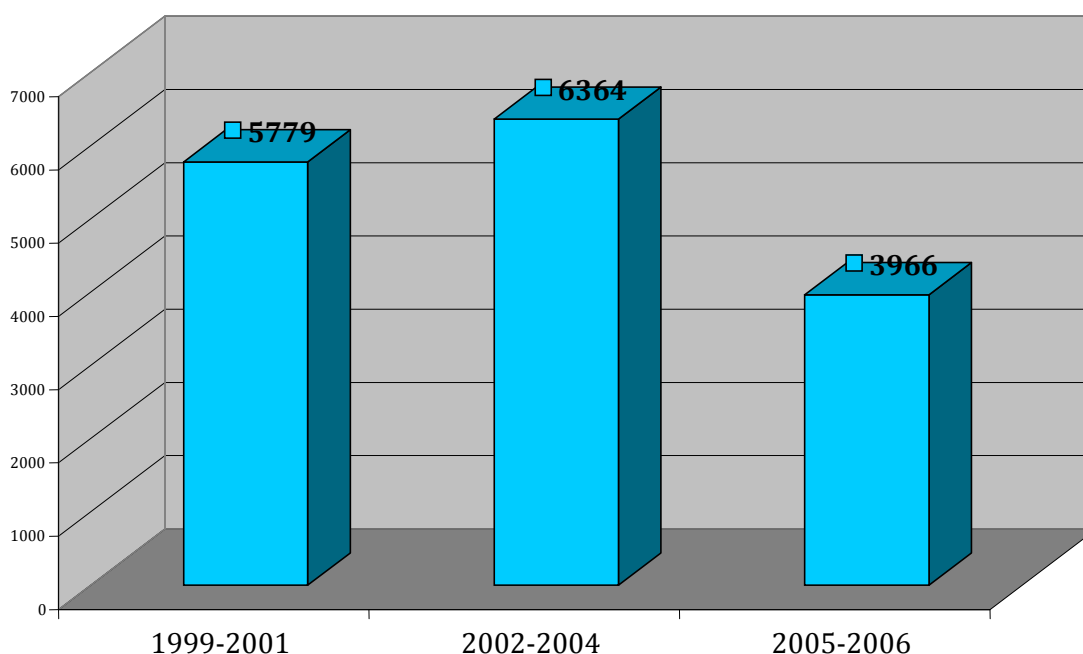


GRÁFICO 2. FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE CÁNCER DE MAMA POR TRIENIOS

EDAD

La edad media de las mujeres al diagnóstico fue de 58 años (con una desviación estándar de 14,004). La edad mínima fue de 16 años y la máxima de 105 años.

Se observa, en la distribución por grupos de edad, según la clasificación NCDB, que el grupo con mayor numero de casos corresponde al grupo de 50-59 años (3963 casos, 24,6% del total) seguido del grupo de 40-49 (3620 casos, 22,5%). (Gráfico 3).

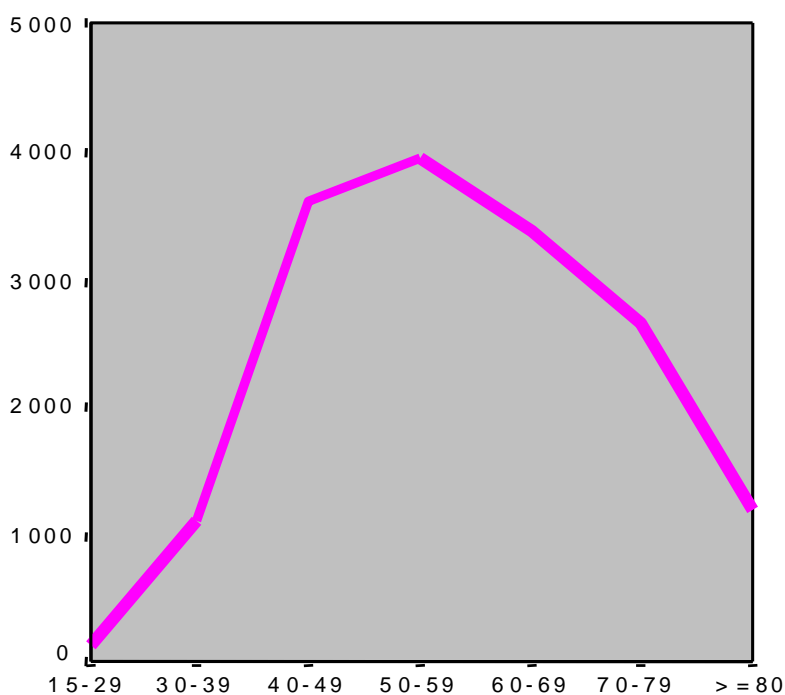


GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD SEGÚN LA CLASIFICACIÓN NCDB

Debido al punto de inflexión que supone en la mujer la menopausia y su relación con el cáncer de mama, realizamos un punto de corte a los 50 años como edad media de aparición de la menopausia y observamos que un total de 11227 casos tenían 50 años o más (69,7%).

Como desconocíamos la edad de la menopausia en cada uno de los casos realizamos una estratificación en tres grupos que incluía a las mujeres en edad fértil (< 40 años) a las mujeres en periodo premenopáusico (40-49 años) y a las mujeres en edad menopáusica (> = 50 años), que nos permito una mejor distribución de los casos para su estudio.

Solo 1262 casos tenían menos de 40 años en el momento en el que fueron diagnosticadas de cáncer de mama y 3620 entre los 40-49 años (edad premenopáusica). (Gráfico 4)

El cáncer de mama en nuestra población es significativamente más frecuente en las mujeres menopausicas entre 50 y 59 años y premenopáusicas entre 40 y 49 años.

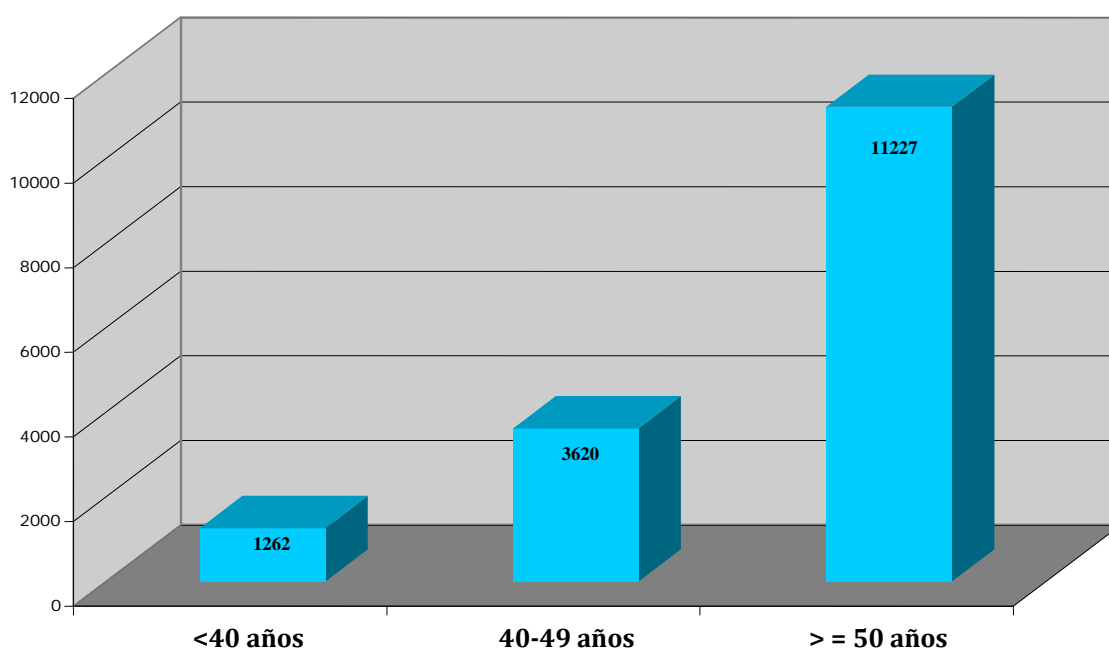


GRÁFICO 4. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA POR GRUPOS DE EDAD

DETECCIÓN PRECOZ.

Del total de la población con cáncer de mama estudiada (16109 mujeres) solo 2681 casos procedían del DEPRECAM (Programa regional de detección precoz del cáncer de mama en la Comunidad de Madrid). (Tabla 5).

Atendiendo a la imagen mamográfica, según la clasificación BIRAD (Breast Imaging- Reporting and Date System) de los 2681 casos 712 son determinados como probablemente malignos y 429 como altamente sugestivos de malignidad. Destacar que 516 casos son interpretados como hallazgos benignos, 366 como probablemente benignos con seguimiento a corto plazo y 142 casos como negativa.

TABLA 5. FRECUENCIAS ESTUDIO MAMOGRAFICO (CLASIFICACIÓN BIRAD)

Conducta BIRAD	Frecuencia	Porcentaje
Necesita exploraciones complementarias	516	3,2
Negativa	142	0,9
Hallazgos benignos	516	3,2
Probablemente benigno. Seguimiento a corto plazo	366	2,3
Probablemente maligno	712	4,4
Altamente sugestivo de malignidad	429	2,7
No procede del DEPRECAM	13428	83.3
Total	16109	100,0

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

HISTOLOGÍA

Como ya se ha especificado en sujetos y métodos hemos agrupado el cáncer de mama en relación con la histología del tumor en: carcinomas no invasivos (in situ ductal e in situ lobular), carcinomas invasivos (agrupados según pronóstico) carcinomas invasivos sin especificar y neoplasias no mamarias.

Atendiendo a esta clasificación, en nuestra población, son los carcinomas invasivos de pronóstico malo (supervivencia a los 5 años < 50%), los más frecuentes con un total de 11734 casos y dentro de este grupo el carcinoma ductal infiltrante con 11180 casos. El segundo carcinoma invasivo en frecuencia es el grupo de carcinomas de pronóstico bueno (supervivencia a los 10 años 60-80%) y dentro de este grupo el carcinoma lobular infiltrante con 1584 casos de un total de 1595 casos.

En relación con los carcinomas no invasivos, el carcinoma ductal es el más frecuente en nuestra población con 1564 caso de un total de 1716 carcinomas no invasivos. El resto de tumores se han presentado con las frecuencias que podemos ver en la Tabla 6.

TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA POR GRUPOS HISTOLÓGICOS

	Frecuencia	Porcentaje
Ca. in situ lobular	152	0,9
Ca in situ ductal	1564	9,7
Ca invasivo pronostico excelente	521	3,2
Ca invasivo pronostico bueno	1595	9,9
Ca invasivo pronostico intermedio	259	1,6
ca invasivo pronostico malo	11734	72,8
ca invasivo sin especificar	192	1,2
neoplasias no mamarias	92	0,6
Total	16109	100

Los carcinomas invasivos de mama son los más frecuentes en nuestra población de estudio. De las 16109 mujeres de nuestra muestra 14301 presentan un carcinoma invasivo de mama y 1716 un carcinoma in situ de mama. (Gráfico 5).

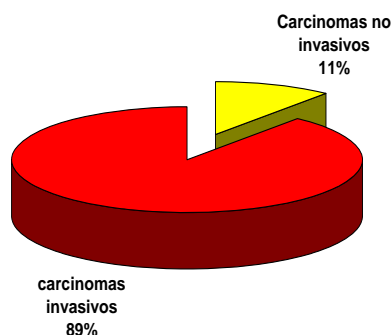


GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA POR GRUPOS HISTOLÓGICOS

LOCALIZACIÓN.

Basándonos en la clasificación CIEO-3 observamos que la localización más frecuente del tumor es en el cuadrante superior externo representando el 46,8% (7545 casos) de las localizaciones en nuestra población (Gráfico 6).

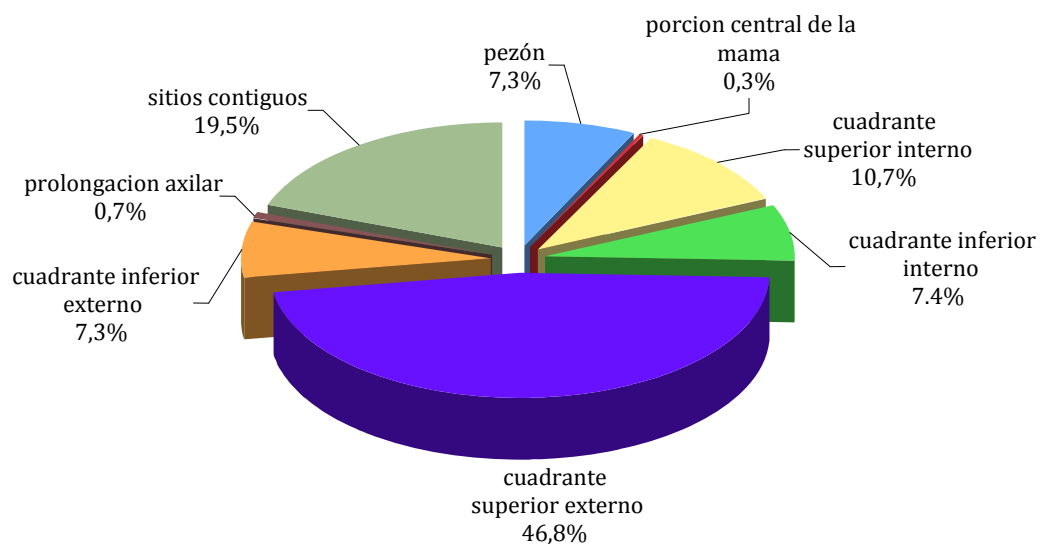


GRÁFICO 6. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA POR
LOCALIZACIÓN CIEO-3

EXTENSIÓN TUMORAL.

Al diagnóstico el 48,9% de los casos (7877 mujeres) presentaban el tumor de manera localizada, el 34,5% presentaban una afectación regional (5552 mujeres) y solo un 10,4 % (1672 de los casos) presentaban un carcinoma in situ en el momento del diagnóstico. Cabe destacar que en nuestra población solo 478 mujeres (3%) en el momento del diagnóstico presentaban una diseminación del tumor. (Gráfico 7).

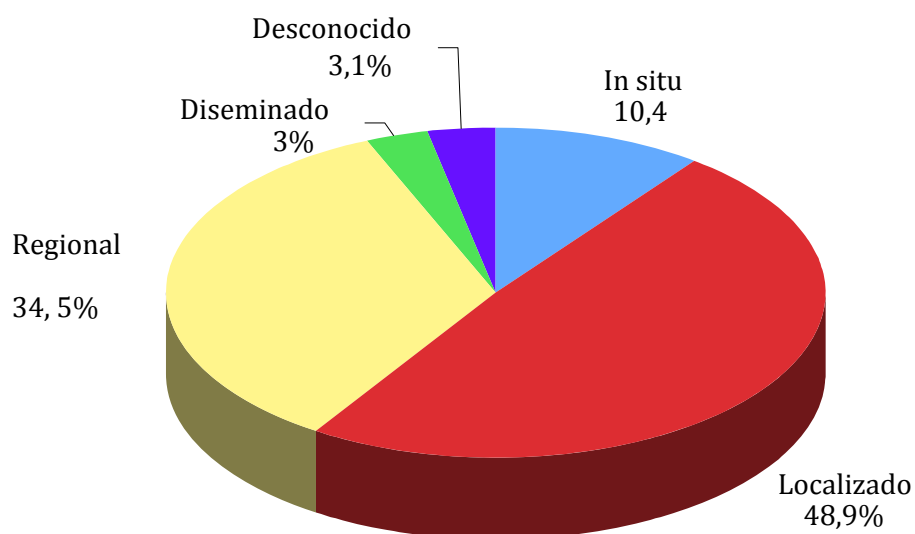


GRÁFICO 7. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA POR EXTENSIÓN TUMORAL

GRADO DE DIFERENCIACIÓN.

El grado de diferenciación más frecuente, del cáncer de mama, al diagnóstico en nuestra población fue el Grado II, un total de 5461 mujeres (33,9% de los casos) presentaban una diferenciación intermedia del tumor (Grado II), mientras que 4804 mujeres (29,8% de los casos) tenían un Grado III o poco diferenciado del tumor. Cabe destacar que en un 20% de los casos el grado de diferenciación es desconocido (Gráfico 8).

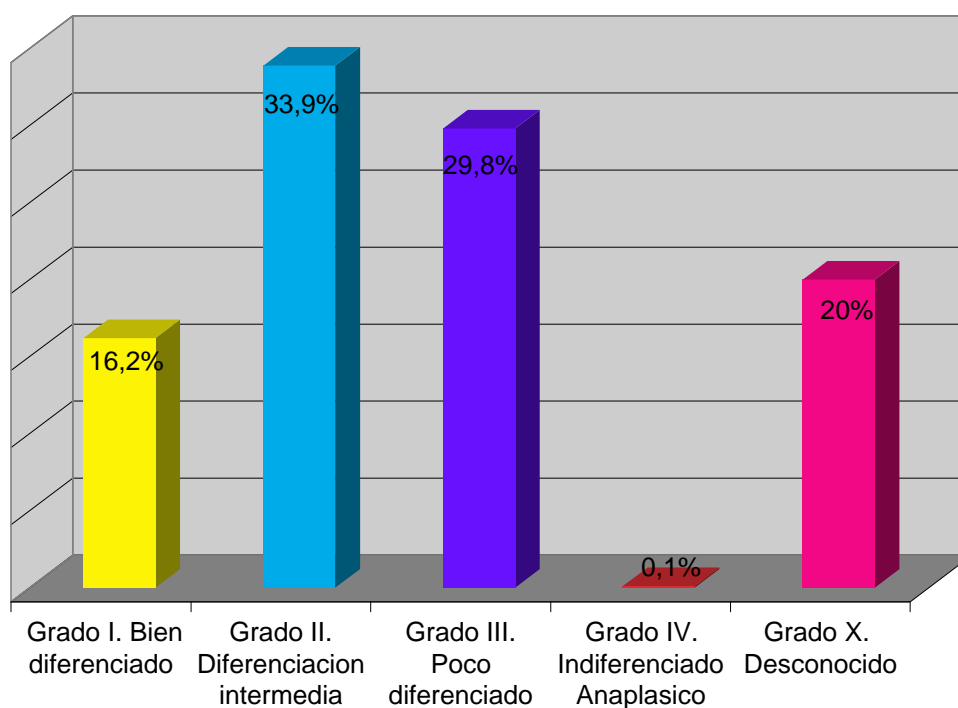


GRÁFICO 8. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA POR GRADO DE DIFERENCIACIÓN

AFECTACION GANGLIONAR.

En relación con la extensión a ganglios regionales del total de los 16109 casos de nuestra muestra 9489 no tenían afectación ganglionar al diagnóstico lo que supone más de la mitad de la muestra (58,9%) y 4557 casos (28.3%) presentaban de 1 a 3 ganglios en axila o mamaria interna siendo esta localización la más frecuente (Tabla 7).

TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR

	Frecuencia	Porcentaje
NX : ausencia requisitos para definirse	1.157	7,2
N0: no evidencia	9.489	58,9
N1: 1 a 3 ganglios axila o mamaria interna	4.557	28,3
N2: 4 a 9 ganglios axila o en mamaria interna	586	3,6
N3: 10 o más ganglios axilares, infraclaviculares, mamaria interna o supraclaviculares	202	1,3
sin información	119	0,7
Total	16.109	100,0

METÁSTASIS A DISTANCIA

En relación con la presencia de metástasis a distancia, 15305 casos no presentaban (93,3%) y solo se evidenciaron metástasis en 459 casos (2,8%), no hay información en 615 casos (3,8%)

ESTADIO TNM AJCC

En nuestra población de estudio la forma clínica más frecuente de presentación del cáncer de mama ha sido un tumor menor de 2 cm (T1) sin afectación ganglionar (N0) y sin metástasis a distancia (M0); lo que corresponde al Estadio I de la AJCC (33% de los casos).

El 24,6% de los casos han presentado un tumor mayor de 2cm pero menor de 5cm (T2) con afectación ipsilateral de ganglios axilares (N1) y sin metástasis a distancia (M0) que corresponde al Estadio IIb. (Gráfico 9)

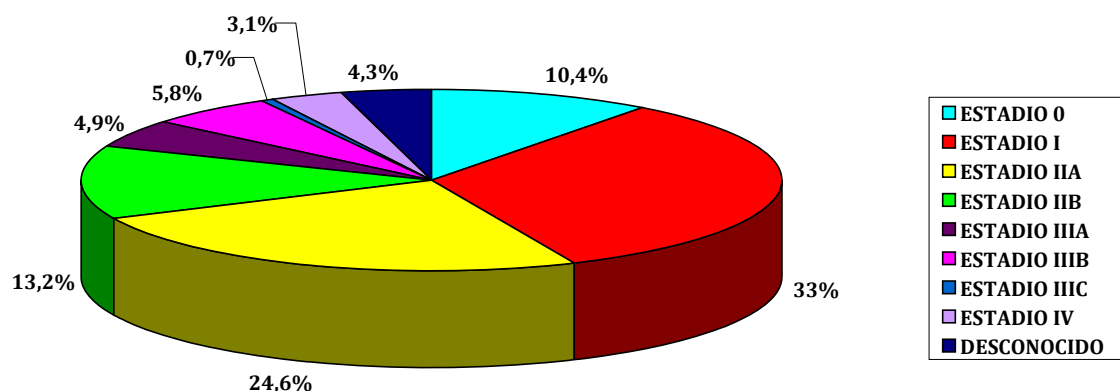


GRÁFICO 9. ESTADIO AJCC DEL CÁNCER DE MAMA, EN PORCENTAJES

TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO

La clasificación del tumor por su tamaño tras la resección quirúrgica ha sido determinado en 16047 mujeres, de ellas el 7383 (45,7%) presentaban un tumor menor de 2 cm. y 4714 (29,2%) mayor de 2 cm. y menor de 5 cm.; en 772 mujeres macroscópicamente existe tumor en el margen de resección, pero el tamaño del tumor no puede valorarse. (Tabla 8)

TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA POR TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

Tamaño patológico del tumor	Frecuencia	Porcentaje
pTX ausencia requisitos para definirse	640	4,0
pTIS carcinoma in situ	1.681	10,4
pT1 Tumor menos 2 cm.	7.361	45,7
pT2 tumor mayor 2 cm. y menor 5 cm.	4.697	29,2
pT3 tumor mayor 5 cm.	674	4,2
pT4 cualquier tamaño con extensión directa	944	5,9
Sin información	112	0,6
Total	16.109	100,0

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

De 16109 mujeres en las que se ha determinado la ausencia o presencia de tumores primarios múltiples más del 95% de los casos no presentan tumores primarios múltiples (Tabla 9)

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

	Frecuencia	Porcentaje
No	15.332	95,2
Si verdadero	335	2,1
segundo tumor clínico	431	2,7
dudoso	1	0,0
Desconocido	10	0,1
Total	16.109	100,0

RECEPTORES HORMONALES

En relación con los receptores hormonales estrogénicos casi el 70% de los casos eran positivos, menos de un 20% negativos y no se realizaron en un 4% de los casos. (Tabla 10)

TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA POR RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Receptores Estrogénicos (RE)	Frecuencias	Porcentajes
RE positivos	10998	68,3
RE negativos	2968	18,4
No realizados	701	4,4
Sin información	1437	8,9
No aplicable	5	,0
Total	16109	100,0

Con respecto a los receptores hormonales de progesterona eran positivos en 9198 de los casos (57,1%), negativos en 4733 (29,4%) y no se realizaron en 698 de los casos (4,3%) (Tabla 11).

TABLA 11. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA POR RECEPTORES DE PROGESTERONA

Receptores Progesterona (RP)	Frecuencias	Porcentajes
RP positivos	9198	57,1
RP negativos	4733	29,4
No realizados	698	4,3
Sin información	1474	9,2
No aplicable	6	,0
Total	16109	100,0

Destacar que un total de 8816 mujeres de nuestra población de estudio presentaban a la vez receptores para estrógenos y progesterona positivos.

TRATAMIENTO

Como se ha especificado en Sujetos y Métodos la variable tratamiento ha sido evaluada en relación con la secuencia de tratamientos recibidos y tipo de tratamiento quirúrgico. También se ha estudiado la demora en el tratamiento.

De las 16109 mujeres tenemos información de los tratamientos recibidos de 15875 casos, en 134 casos desconocemos el tratamiento recibido ya que no han sido tratadas en el centro donde se diagnosticaron.

SECUENCIA DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS

Las diferentes combinaciones o secuencias de tratamientos recibidos por nuestra población de estudio superan los 100, siendo la cirugía -quimioterapia - radioterapia la secuencia de tratamientos más frecuente, recibido por un 10,4% de los casos (gráfico 10), la siguiente secuencia de tratamiento más frecuente es cirugía-quimioterapia-radioterapia- hormonoterapia, con la que fueron tratados el 10% de los casos.

Las secuencias de tratamientos que fueron recibidas por al menos el 1% de las mujeres son las que se reflejan en la tabla 12.

TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTOS

	Frecuencia	Porcentaje
solo cirugía	1.257	7,8
solo hormonoterapia	163	1,0
solo quimioterapia	178	1,1
cirugía más cirugía	276	1,7
cirugía más radioterapia	627	3,9
cirugía más quimioterapia	1.039	6,5
cirugía más hormonoterapia	1.238	7,7
cirugía más desconocido	284	1,8
cirugía más cirugía más quimioterapia	280	1,7
cirugía más cirugía más hormonoterapia	374	2,3
cirugía más radioterapia más quimioterapia	218	1,4
cirugía más radioterapia más hormonoterapia	1.349	8,4
cirugía más radioterapia más desconocidos	265	1,6
cirugía más quimioterapia más radioterapia	1.672	10,4
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia	759	4,7
cirugía más quimioterapia más desconocido	292	1,8
cirugía más hormonoterapia más radioterapia	870	5,4
cirugía más hormonoterapia más desconocido	486	3,0
quimioterapia más cirugía más quimioterapia	174	1,1
cirugía más cirugía más quimioterapia más radioterapia	256	1,6
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia más radioterapia	227	1,4
quimioterapia más cirugía más quimioterapia más radioterapia	443	2,8
cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia	1.607	10,0
Total	14.334	89,0
Otros secuencias de tratamientos recibidos por menos del 1% de los casos	1.641	11,0
Total	15.875	100,0

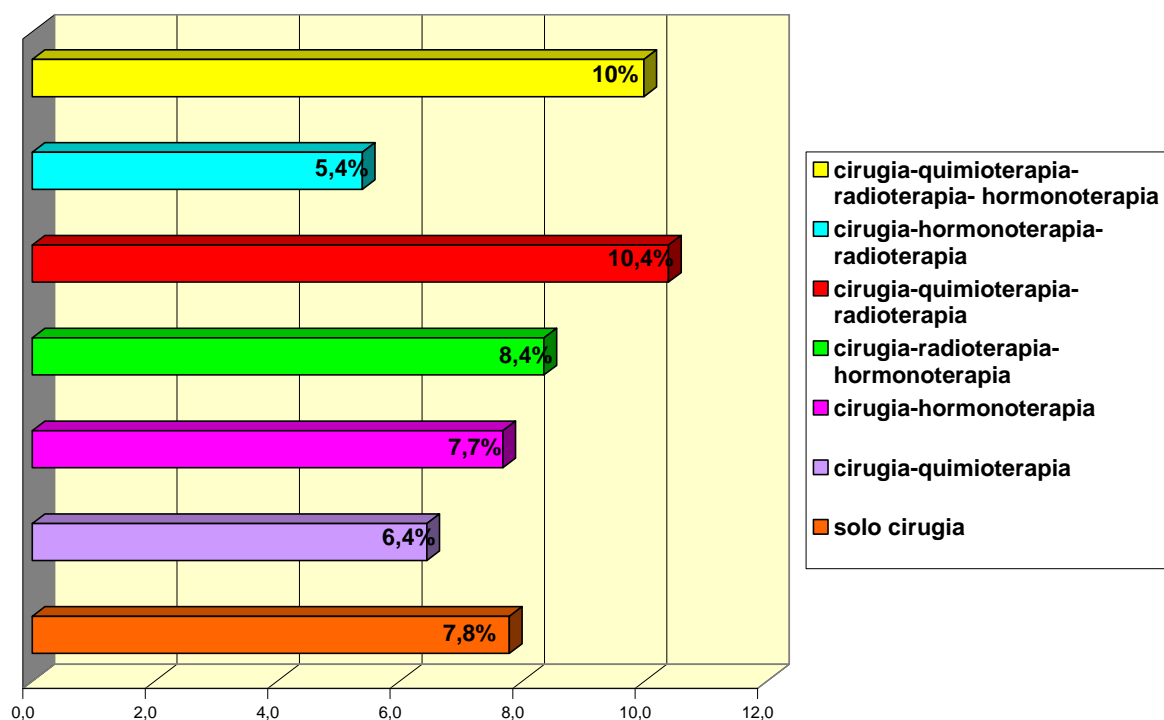


GRÁFICO 10. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS MÁS FRECUENTES, EN PORCENTAJES

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En relación con la modalidad de tratamiento quirúrgico, referido a cirugía conservadora o radical, en nuestra población más del 50% de las mujeres han recibido una cirugía conservadora frente a un 33% que han recibido una cirugía no conservadora. (Gráfico 11)

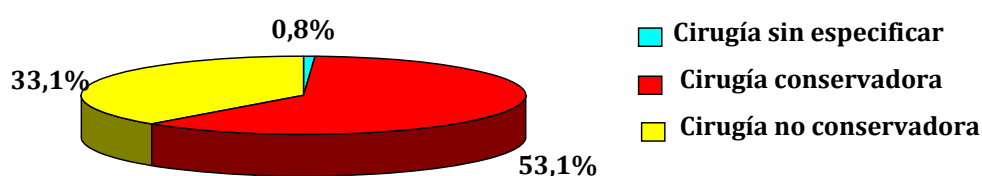


GRÁFICO 11. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE CIRUGIA EN GENERAL

En relación con el tipo de tratamiento quirúrgico realizado, al 28,4% de las mujeres se les realizó una tumorectomía con vaciamiento ganglionar siendo este el tipo de cirugía más frecuente (Tabla 13).

TABLA 13. DISTRIBUCIÓN POR TRATAMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO

	Frecuencia	Porcentaje
tumorectomía con vaciamiento ganglionar	4.581	28,4
tumorectomía sin vaciamiento ganglionar	2.226	13,8
tumorectomía sin información ganglionar	99	0,6
cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar	1.489	9,2
cuadrantectomía sin vaciamiento ganglionar	165	1,0
mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar	3.011	18,7
mastectomía simple/subcutánea sin vaciamiento ganglionar	557	3,5
mastectomía radical	1.760	10,9
total tratamiento quirúrgico	13.888	86,2

DEMORA EN EL TRATAMIENTO

La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico al tratamiento en nuestra población ha sido de 69 días. En los primeros cuarenta días recibieron tratamiento el 29,3% de las mujeres y después de los cuarenta días el 69,7%. En un 1% de los casos desconocemos la fecha de inicio del tratamiento.

EDAD

EDAD Y GRUPOS HISTOLOGICOS

Se ha estudiado la relación entre la edad, referida a mujeres menores de 40 años, mujeres entre 40-49 años y mujeres de 50 o más años y los grupos histológicos establecidos.

En las mujeres menores de 40 años el 80,5% de los casos son carcinomas invasivos de mal pronóstico; en las mujeres entre 40-49 años son también los ca. Invasivos de mal pronóstico los más frecuentes pero en un 10% menos (71,8%) y lo mismo ocurre con las mujeres de 50 o más años (72,3%).

Los carcinomas no invasivos en las mujeres entre 40-49 son el 12% de los tumores mientras que para las mujeres < de 40 años solo son el 7,8. Las diferencias observadas son estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Como se observa en el gráfico los carcinomas invasivos de peor pronóstico son más frecuente en las mujeres jóvenes (< 40 años) y disminuyen su frecuencia con la edad (Gráfico 12).

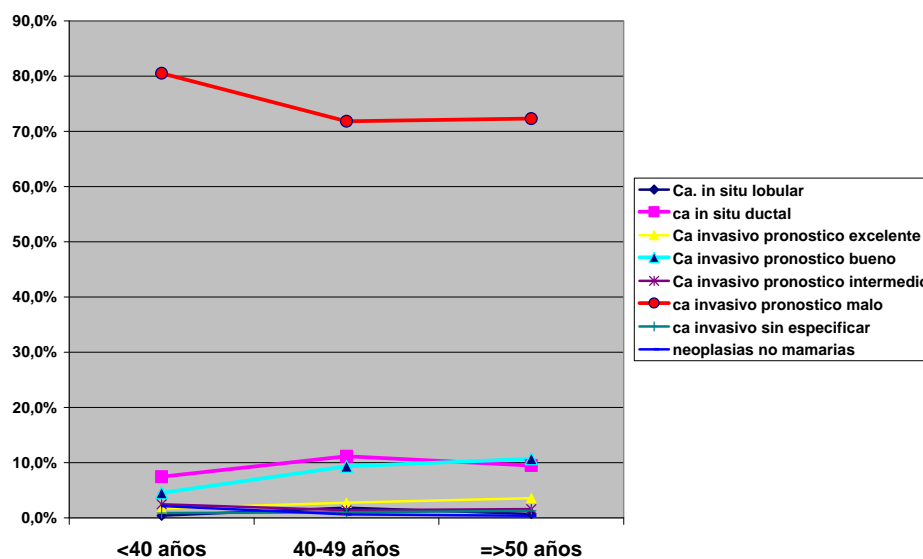


GRÁFICO 12. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS HISTOLÓGICOS POR EDAD

EDAD Y LOCALIZACION TUMORAL

El cuadrante superior externo es el lugar más frecuente de localización del tumor a cualquier edad (tabla 14). La diferencias que se observan en la localización tumoral y los tres grupos de edad son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

TABLA 14. DISTRIBUCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN TUMORAL POR GRUPOS DE EDAD

	<40 AÑOS	40-49 AÑOS	> = 50 AÑOS	Total
Pezón	5,1%	6,8%	7,7%	7,3%
porción central de la mama	0,2%	0,4%	0,3%	0,3%
cuadrante superior interno	10,1%	10,0%	10,9%	10,7%
cuadrante inferior interno	5,8%	7,1%	7,7%	7,4%
cuadrante superior externo	48,8%	47,6%	46,4%	46,8%
cuadrante inferior externo	9,4%	6,9%	7,2%	7,3%
prolongación axilar	0,8%	0,6%	0,7%	0,7%
sitios contiguos	19,7%	20,6%	19,1%	19,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

EDAD Y EXTENSION TUMORAL

Al estudiar la posible asociación entre la edad y la extensión tumoral, al diagnóstico, en nuestra población, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,001$ (Tabla 15).

TABLA 15. DISTRIBUCIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL POR GRUPOS DE EDAD

	In situ	Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	Total
<40 años	98	541	571	35	19	1.264
	7,8%	42,7%	45,2%	2,8%	1,5%	100,0%
40-49 años	469	1.668	1.333	84	65	3.619
	13,0%	46,1%	36,8%	2,3%	1,8%	100,0%
=>50 años	1.112	5.656	3.664	380	414	11.226
	9,9%	50,4%	32,6%	3,4%	3,7%	100,0%
Total	1.679	7.865	5.568	499	498	16.109

La forma localizada es la más frecuente a partir de los 40 años de edad, presentándose en más de la mitad de los casos en las mujeres de 50 años o más. En las mujeres de menos de 40 años la extensión tumoral regional es la más frecuente (46,1%). La localización in situ solo supera el 10% en las mujeres de 40 – 49 años (13%) (Gráfico 13).

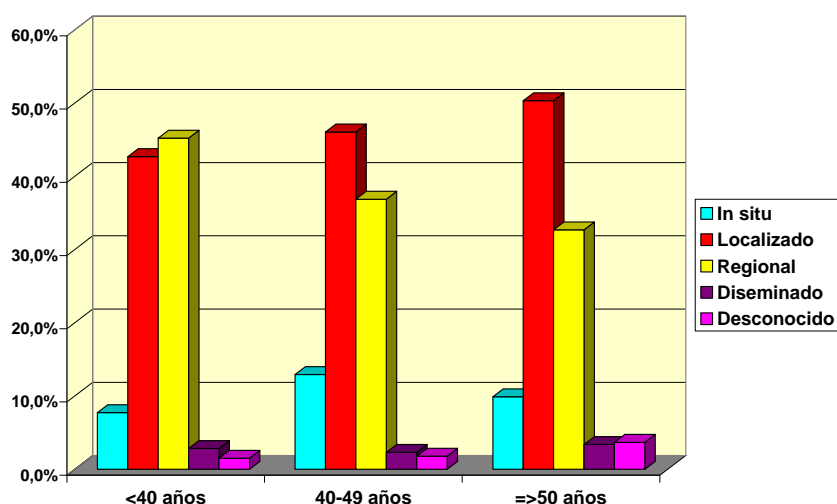


GRÁFICO 13. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DE LA EXTENSIÓN TUMORAL, EN PORCENTAJES

EDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Se ha estudiado la asociación entre la edad y el grado de diferenciación del tumor al diagnóstico, destacando en las mujeres menores de 40 años el Grado III (poco diferenciado) que representa el 41,8% de los casos para este grupo.

En las mujeres entre 40 – 49 años el Grado II (diferenciación intermedia) y el Grado III representan el 32 y el 35 % de los casos respectivamente para este grupo de edad. En las mujeres de 50 o más años es el Grado II, con un 34,6% de los casos, el más frecuente. (Gráfico 14).

Las diferencias entre el grado de diferenciación y la edad son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

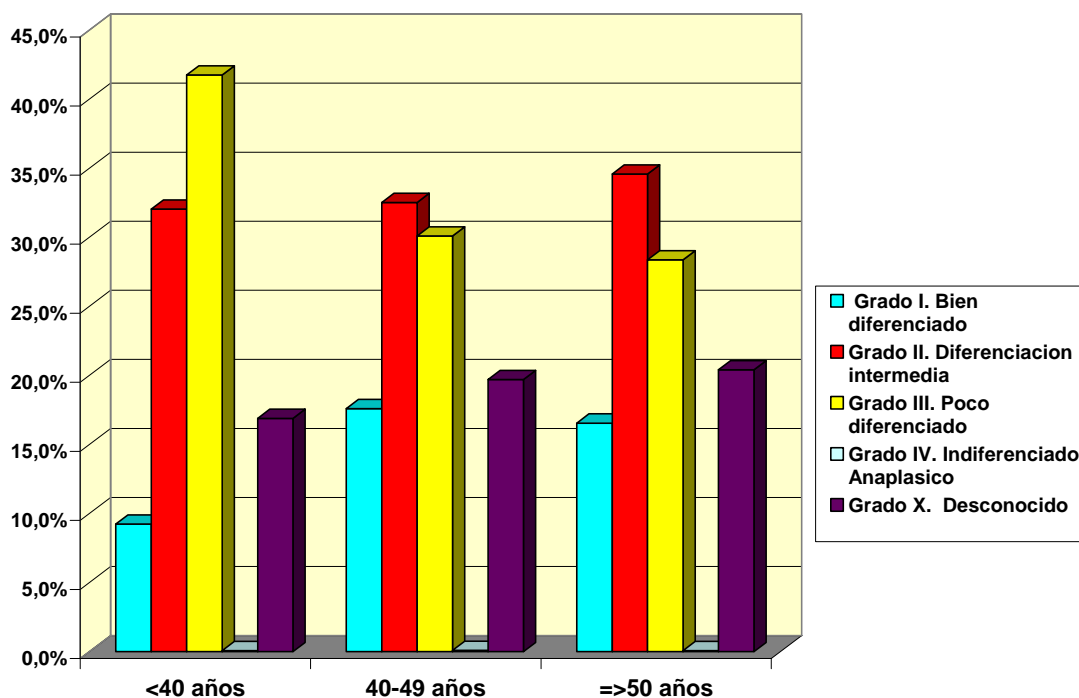


GRÁFICO 14. DISTRIBUCIÓN DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL TUMOR POR GRUPOS DE EDAD, EN PORCENTAJES

EDAD Y AFECTACIÓN GANGLIONAR

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la edad y la afectación ganglionar. Las mujeres < 40 años son las que más afectación ganglionar presentan, el 38,3% tienen afectados de 1 a 3 ganglios y el 5% de 4 a 9. (Tabla 16).

TABLA 16. DISTRIBUCIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR POR GRUPOS DE EDAD

	NX ausencia requisitos para definirse	N0 no evidencia metástasis	N1 metástasis en 1 a 3 ganglios axila o mamaria interna	N2 metástasis 4 a 9 ganglios axila o en mamaria interna sin axila	N3 metástasis 10 o más ganglios axilares o infraclaviculares, o en mamaria interna y axila, o supraclaviculares	sin información	TOTAL
<40 años	51	627	483	64	19	18	1.262
	4,0%	49,7%	38,3%	5,1%	1,5%	1,4%	100,0%
40-49 años	145	2.134	1.123	136	56	26	3.620
	4,0%	59,0%	31,0%	3,8%	1,5%	0,7%	100,0%
>=50 años	961	6.728	2.953	386	127	72	11.227
	8,6%	59,9%	26,3%	3,4%	1,1%	0,6%	100,0%
TOTAL	1.157	9.489	4.559	586	202	116	16.109
	7,2%	58,9%	28,3%	3,6%	1,3%	0,7%	100,0%

Las mujeres de 50 o más años solo presentan afectación ganglionar en el 31% de los casos y en el grupo de edad de 40-49 años en el 36,6% de los casos (Gráfico 15).

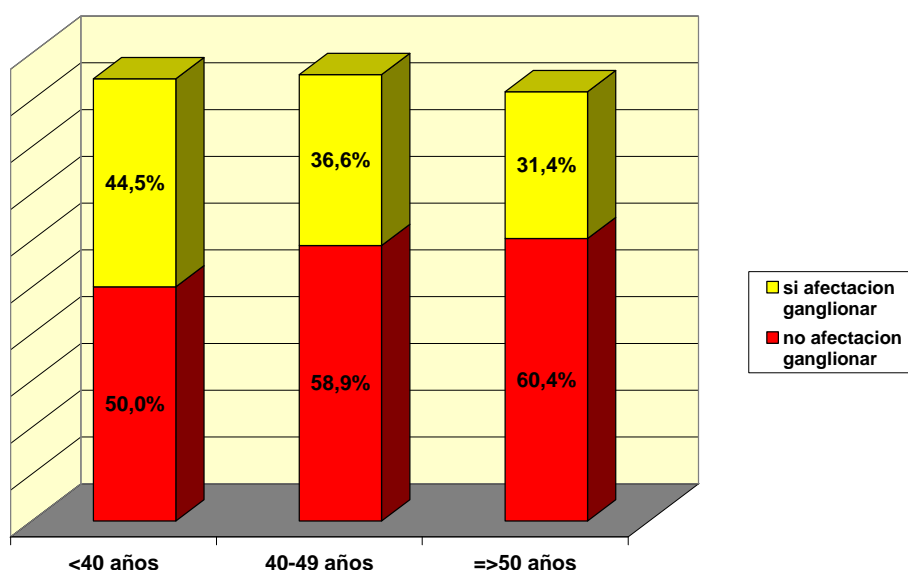


GRÁFICO 15. AFECTACIÓN GANGLIONAR SI/NO POR GRUPOS DE EDAD, EN PORCENTAJES

EDAD Y METASTASIS A DISTANCIA

En los tres grupos de edad, más del 90% de los casos no presentaban metástasis a distancia, si bien al estudiar la asociación de estas dos variables (edad y metástasis) observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En el grupo de edad de 40-49 años el 95% de los casos no presentaba metástasis, mientras que en las mujeres de 50 años o más el porcentaje de casos sin metástasis es del 91,5% (Gráfico 16).

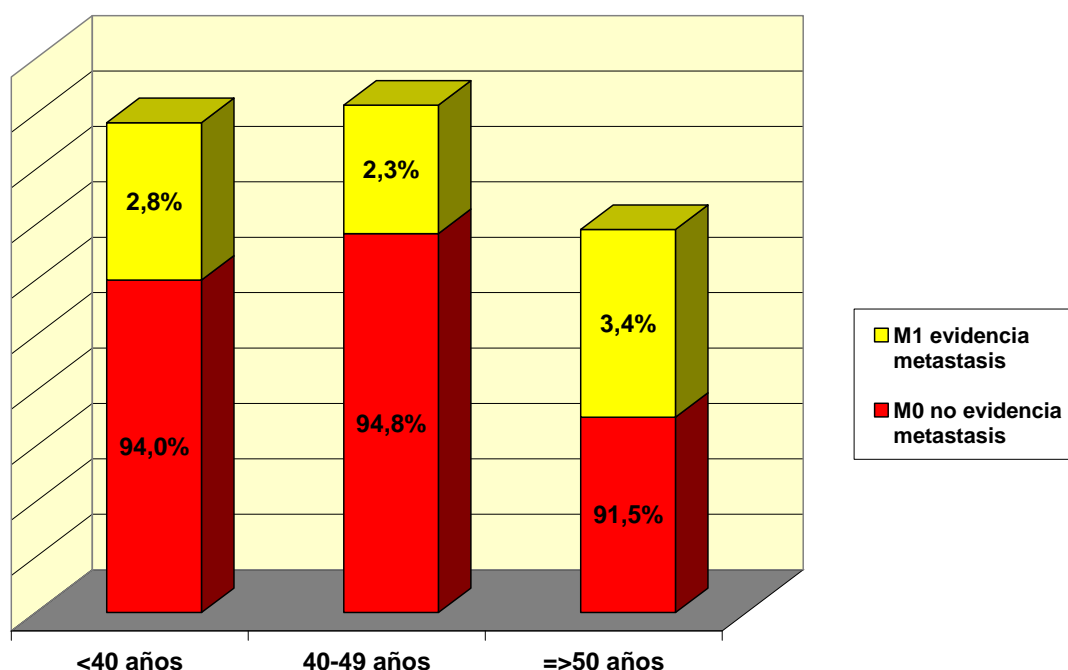


GRÁFICO 16. METÁSTASIS A DISTANCIA POR GRUPO DE EDAD, EN PORCENTAJES

EDAD Y ESTADIO DEL TUMOR

En relación con la edad y el estadio del cáncer de mama, en las mujeres de nuestra población, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Son las mujeres menores de 40 años las que presentan estadios más avanzados del tumor siendo el Estadio IIA el más frecuente en este grupo (29,8% de los casos). En las mujeres mayores de 40 años el estadio más frecuente del cáncer de mama fue el Estadio I (Tabla 17).

TABLA 17. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DEL ESTADIO DEL CÁNCER DE MAMA

	<40 años	40-49 años	=>50 años	TOTAL
ESTADIO 0	98	469	1.112	1.679
	7,8%	13,0%	9,9%	10,4%
ESTADIO I	322	1.165	3.837	5.324
	25,5%	32,2%	34,2%	33,0%
ESTADIO IIA	376	883	2.704	3.963
	29,8%	24,4%	24,1%	24,6%
ESTADIO IIB	227	522	1.371	2.120
	18,0%	14,4%	12,2%	13,2%
ESTADIO IIIA	95	206	490	791
	7,5%	5,7%	4,4%	4,9%
ESTADIO IIIB	66	158	710	934
	5,2%	4,4%	6,3%	5,8%
ESTADIO IIIC	9	27	72	108
	0,7%	0,7%	0,6%	0,7%
ESTADIO IV	35	84	380	499
	2,8%	2,3%	3,4%	3,1%
DESCONOCIDO	34	106	551	691
	2,7%	2,9%	4,9%	4,3%
TOTAL	1.262	3.620	11.227	16.109
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

EDAD Y TAMAÑO PATOLOGICO DEL TUMOR

Existe una asociación estadísticamente significativa ($p<0,001$) entre la edad y tamaño del tumor. Si bien en los tres grupos de edad los tumores menores de 2 cm son los más frecuentes, en las mujeres < de 40 años alcanzan el 40% mientras que en las de 40 o más años superan el 45%. (Tabla 18). Los carcinomas in situ solo supone el 10,4 % del total de tumores y son menos frecuentes en las mujeres < de 40 años.

TABLA 18. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DEL TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

	pTX ausencia requisitos para definirse	pT0 no evidencia tumor	pTIS carcinoma in situ	pT1 Tumor menos 2 cm	pT2 tumor mayor 2 cm y menor 5 cm	pT3 tumor mayor 5 cm	pT4 cualquier tamaño con extension directa	Sin informacion	total
<40 años	43	0	101	503	460	83	54	18	1.262
	3,4%	0,0%	8,0%	39,9%	36,5%	6,6%	4,3%	1,4%	100,0%
40-49 años	117	1	470	1.657	1.034	166	150	25	3.620
	3,2%	0,0%	13,0%	45,8%	28,6%	4,6%	4,1%	0,7%	100,0%
=>50 años	478	1	1.119	5.192	3.205	423	740	69	11.227
	4,3%	0,0%	10,0%	46,2%	28,5%	3,8%	6,6%	0,6%	100,0%
total	638	2	1.690	7.352	4.699	672	944	112	16.109

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES (TPM)

De las 333 mujeres que presentan tumor primario múltiple verdadero 269 son mujeres de 50 o más años y de las 431 que presentan un segundo tumor clínico 365 son también mujeres de 50 o más años. La asociación entre la edad y los TPM es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla 19)

TABLA 19. DISTRIBUCIÓN TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES POR EDAD

	No	Si verdadero	segundo tumor clínico	dudoso	Desconocido	TOTAL
<40 años	1.236	15	10	0	1	1.262
	8,1%	4,5%	2,3%	0,0%	10,0%	7,8%
40-49 años	3.511	49	56	0	4	3.620
	22,9%	14,7%	13,0%	0,0%	40,0%	22,5%
=>50 años	10.587	269	365	1	5	11.227
	69,0%	80,8%	84,7%	100,0%	50,0%	69,7%
TOTAL	15.334	333	431	1	10	16.109
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

EDAD Y RECEPTORES HORMONALES

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (RE)

Existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la edad y los receptores estrogénicos. En nuestra población las mujeres de 40 – 49 años y las de 50 años o más presentan receptores estrogénicos positivos en el 68% y 69% de los casos respectivamente; mientras que en las mujeres menores de 40 años son positivos en el 60% de los casos (Gráfico 16).

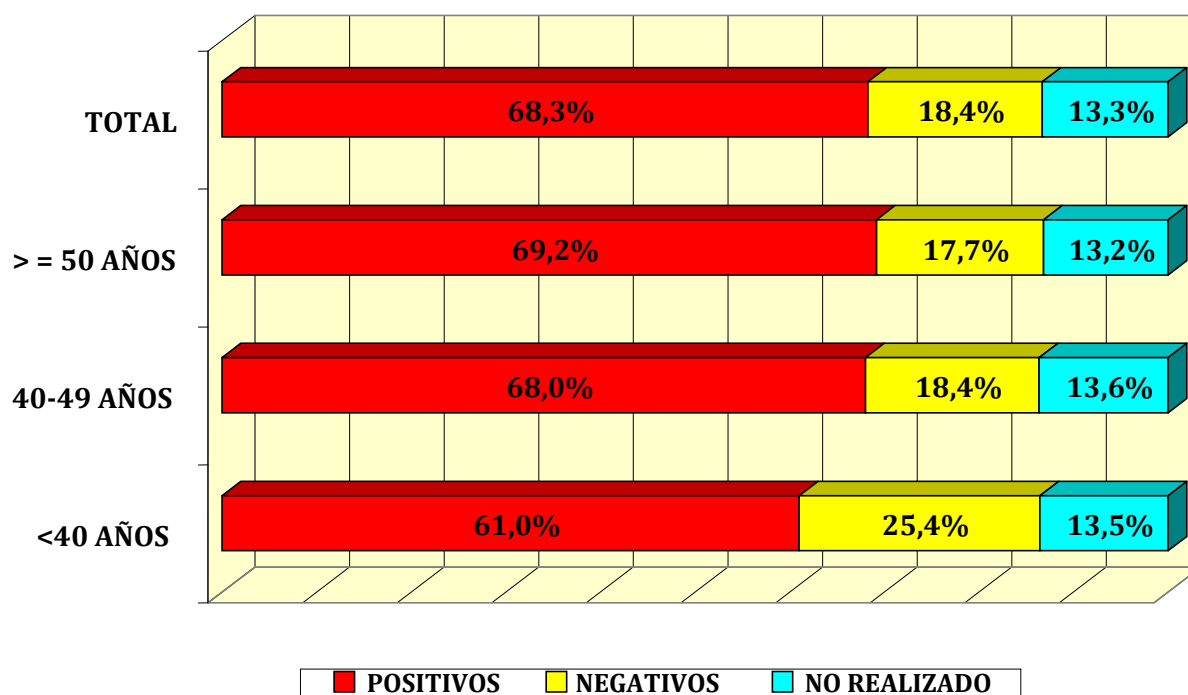


GRÁFICO 17. DISTRIBUCIÓN DE RE POR GRUPOS DE EDAD, EN PORCENTAJES

En relación con los receptores de progesterona también existe una asociación estadísticamente significativa con la edad ($p < 0,001$). Pero en este caso son las mujeres de 40-49 años las que con mayor frecuencia presentan receptores positivos (63% de los casos).

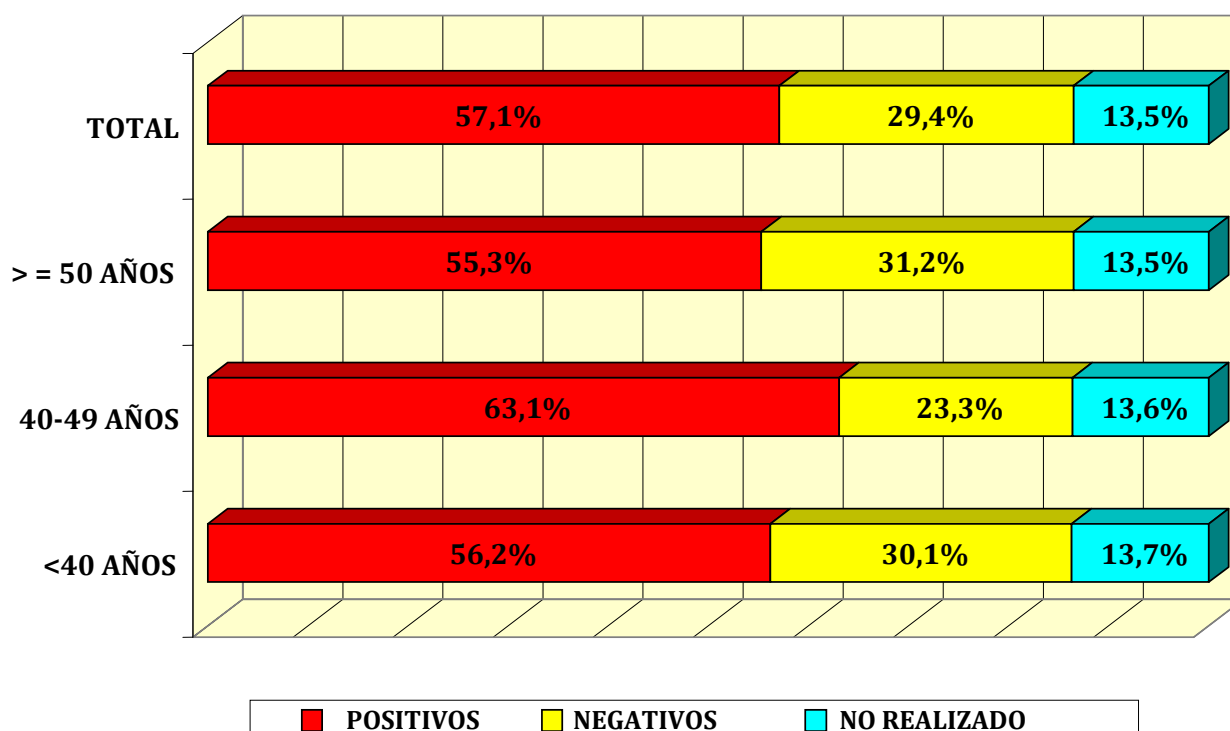


GRÁFICO 18. DISTRIBUCIÓN DE RP POR GRUPOS DE EDAD, EN PORCENTAJES

EDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Por los motivos ya especificado en Sujetos y Métodos hemos estudiado el tiempo de demora en el tratamiento en < de 40 días y 40 días o más.

Al estudiar la asociación entre esta variable y la edad en nuestra población observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Como podemos ver en el gráfico, la demora en el tratamiento aumenta con la edad. De cada 100 mujeres de 50 años o más solo 26 recibieron tratamiento antes de 40 días desde que fueron diagnosticadas, mientras que en las mujeres menores de 40 años 34 lo recibieron antes de los 40 días (Gráfico 19).

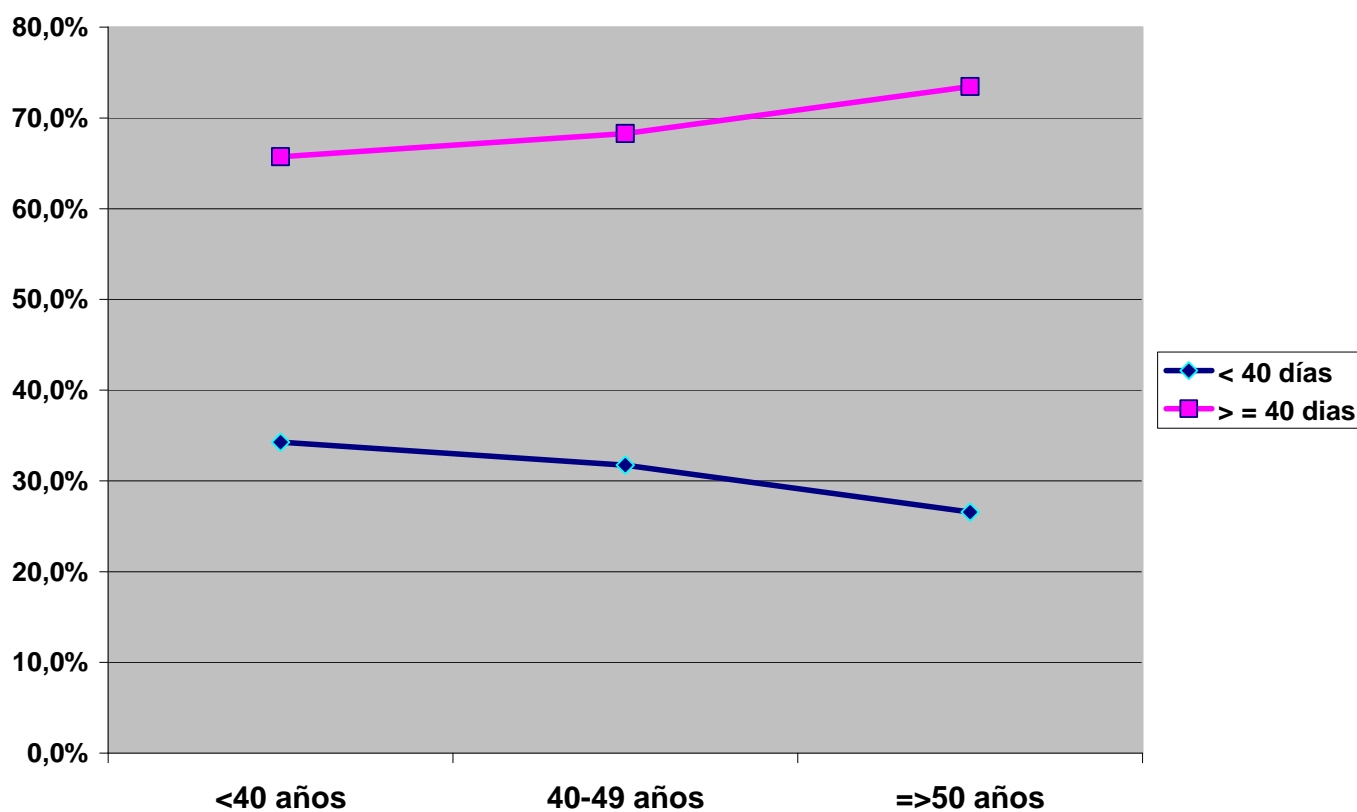


GRÁFICO 19. DEMORA EN EL TRATAMIENTO POR GRUPOS DE EDAD

Al estudiar la asociación entre la secuencia de tratamientos recibidos y la edad observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

La secuencia de tratamientos “cirugía más quimioterapia más radioterapia” es la más frecuente en las mujeres menores de 40 años (19,5%) mientras que en las mujeres ≥ 50 años es la “cirugía más hormonoterapia” y “cirugía más radioterapia más hormonoterapia” (11,2% respectivamente) los tratamientos más frecuentes. La asociación “cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia” es el esquema terapéutico más frecuente en las mujeres entre 40-49 años (16,2%) (Tabla 20).

Como podemos observar, en la gráfico 20, mientras que en las mujeres de 50 o más años no existe un esquema terapéutico predominante, en las mujeres < 40 años en el 19,5 % de los casos han recibido cirugía más quimioterapia más radioterapia (19,5%). En las mujeres de 40-49 años los esquemas terapéuticos recibidos, más frecuentes, son cirugía más quimioterapia más radioterapia en el 15,2% de los casos y en el 16,2% de los casos se les ha añadido hormonoterapia.

TABLA 20. DISTRIBUCIÓN DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTOS POR GRUPOS DE EDAD

	<40 años	40-49 años	=>50 años	total
solo cirugía	9,0%	8,2%	8,9%	8,8%
solo hormonoterapia	0,1%	0,1%	1,6%	1,1%
solo quimioterapia	1,9%	0,8%	1,3%	1,2%
cirugía más cirugía	1,8%	1,8%	2,0%	1,9%
cirugía más radioterapia	3,3%	4,5%	4,5%	4,4%
cirugía más quimioterapia	10,1%	8,6%	6,5%	7,2%
cirugía más hormonoterapia	1,0%	3,1%	11,2%	8,6%
cirugía más desconocido	1,9%	1,7%	2,1%	2,0%
cirugía más cirugía más quimioterapia	3,7%	2,9%	1,5%	2,0%
cirugía más cirugía más hormonoterapia	0,8%	2,2%	2,9%	2,6%
cirugía más radioterapia más quimioterapia	2,3%	1,8%	1,4%	1,5%
cirugía más radioterapia más hormonoterapia	2,0%	6,3%	11,2%	9,4%
cirugía más radioterapia más desconocidos	1,1%	1,5%	2,0%	1,8%
cirugía más quimioterapia más radioterapia	19,5%	15,2%	9,7%	11,7%
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia	6,5%	6,6%	4,8%	5,3%
cirugía más quimioterapia más desconocido	2,5%	2,4%	1,9%	2,0%
cirugía más hormonoterapia más radioterapia	0,8%	3,6%	7,4%	6,1%
cirugía más hormonoterapia más desconocido	0,9%	1,5%	4,2%	3,4%
quimioterapia más cirugía más quimioterapia	2,9%	1,8%	0,9%	1,2%
cirugía más cirugía más quimioterapia más radioterapia	2,6%	2,4%	1,5%	1,8%
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia más radioterapia	1,5%	2,4%	1,3%	1,6%
quimioterapia más cirugía más quimioterapia más radioterapia	8,3%	4,5%	2,1%	3,1%
cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia	15,5%	16,2%	9,2%	11,2%
TOTAL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

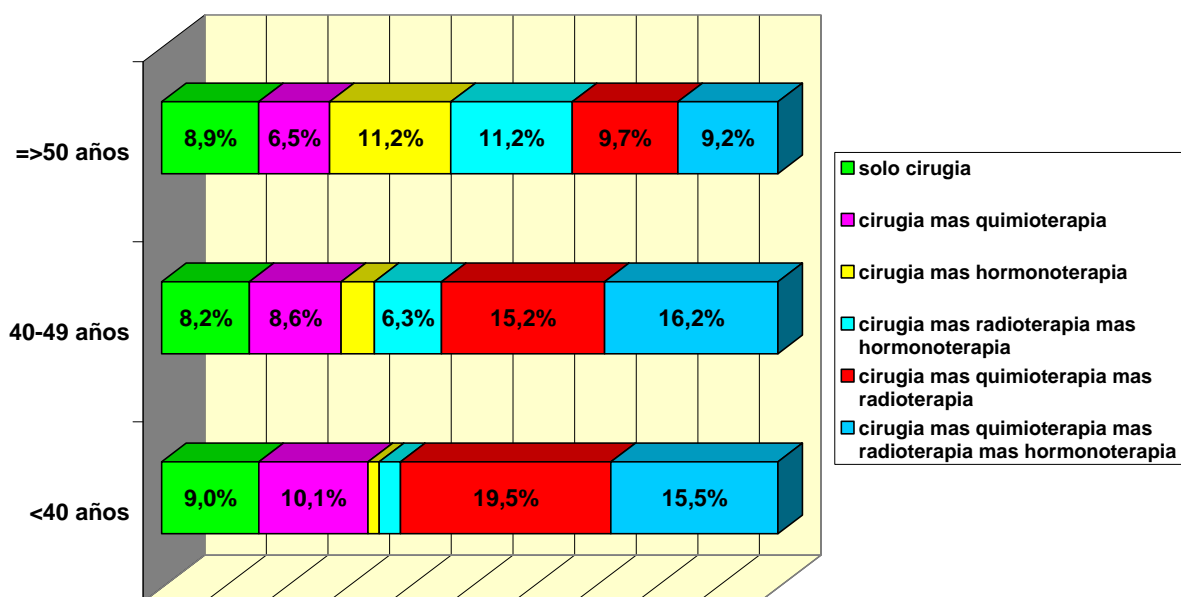


GRÁFICO 20.DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS MÁS FRECUENTES RECIBIDOS POR GRUPO DE EDAD, EN PORCENTAJES

En relación con el tratamiento quirúrgico (técnica quirúrgica) realizado y la edad también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En las mujeres < de 40 años, la tumorectomía con vaciamiento ganglionar se realizó en el 34,7% de los casos y la mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar en el 21,8%; en las mujeres entre 40 -49 años la tumorectomía con vaciamiento ganglionar como primer tratamiento quirúrgico se realizó en el 36,8% de los casos y la mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar en el 18,9%.

En las mujeres de 50 o más años disminuye la frecuencia de las tumorectomía con vaciamiento ganglionar realizadas en relación con los otros grupos de edad (31,6%) y aumentan la mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar (22,5%) (Tabla 21).

TABLA 21. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POR GRUPOS DE EDAD

	grupos edad			Total
	<40 AÑOS	40-49 AÑOS	> = 50 AÑOS	
tumorectomía con vaciamiento ganglionar	339	1.134	3.108	4.581
	34,7%	36,8%	31,6%	33,0%
tumorectomía sin vaciamiento ganglionar	127	499	1.600	2.226
	13,0%	16,2%	16,3%	16,0%
tumorectomía sin información ganglionar	5	19	75	99
	0,5%	0,6%	0,8%	0,7%
cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar	132	368	989	1.489
	13,5%	11,9%	10,1%	10,7%
cuadrantectomía sin vaciamiento ganglionar	12	39	98	149
	1,2%	1,3%	1,0%	1,1%
mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar	213	584	2.214	3.011
	21,8%	18,9%	22,5%	21,7%
mastectomía simple/subcutánea sin vaciamiento ganglionar	30	91	350	471
	3,1%	3,0%	3,6%	3,4%
mastectomía radical	115	332	1.313	1.760
	11,8%	10,8%	13,4%	12,7%
total	977	3.083	9.828	13.888

Si agrupamos los tipos de cirugía en conservadora y no conservadora, observamos que la cirugía conservadora es más frecuente en las mujeres de 40-49 años y la cirugía no conservadora en las mujeres de 50 o más años; estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 21).

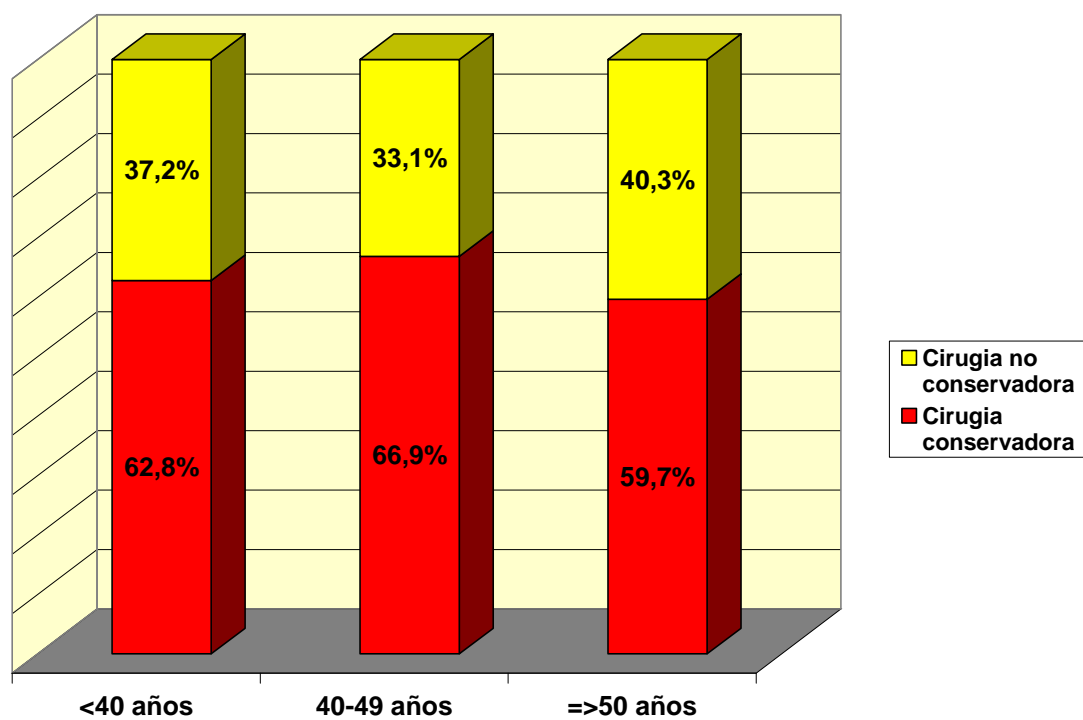


GRÁFICO 21. DISTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POR GRUPOS DE EDAD, EN PORCENTAJES

Al estudiar la histología y su asociación con otras variables hemos estudiado por separado los carcinomas in situ y los carcinomas invasivos de la mama. No hemos estudiados las neoplasias no mamarias.

CARCINOMAS IN SITU Y EDAD

Se observa que existen importantes diferencias en la distribución del tipo histológico de los carcinomas in situ y la edad. Como podemos ver en el gráfico 22, el carcinoma in situ lobular es más frecuente en el grupo de edad de 40-49 años y el carcinoma in situ ductal en las mujeres de 50 o más años. El carcinoma in situ es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

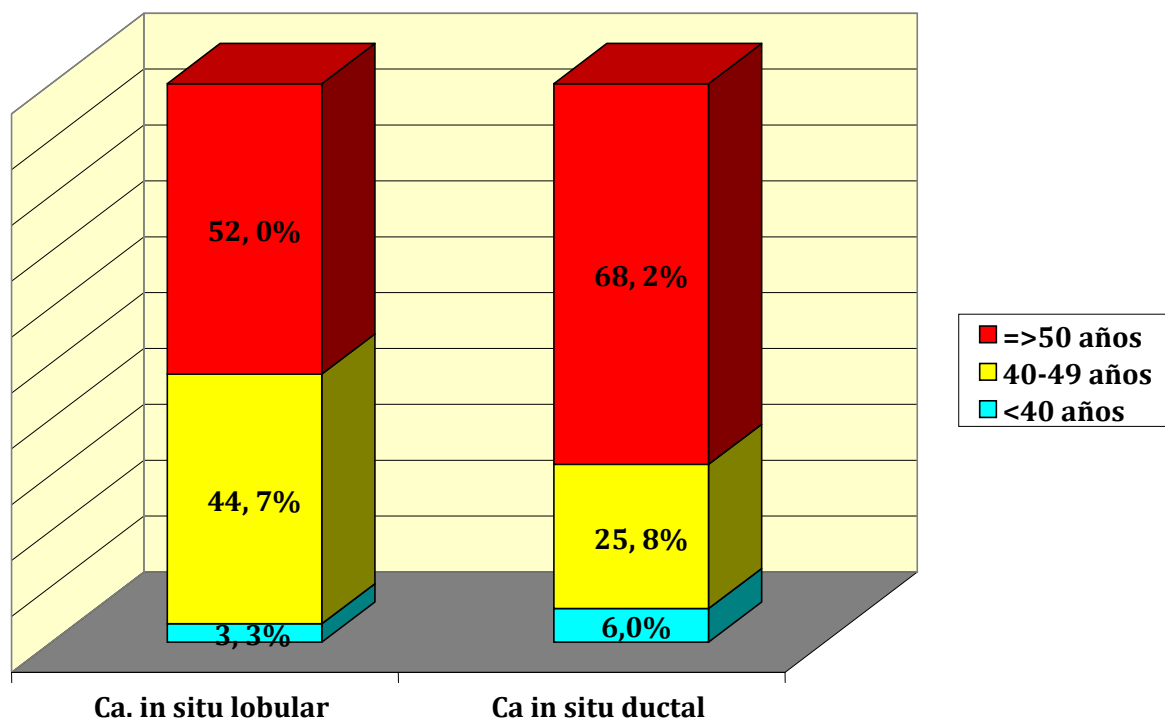


GRÁFICO 22. DISTRIBUCIÓN CARCINOMA IN SITU POR GRUPOS DE EDAD

CARCINOMAS IN SITU Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

El cuadrante superior externo es el lugar más frecuente de localización tanto para el carcinoma ductal in situ (CDIS) como para el carcinoma lobular in situ (CLIS), en ambos casos el 47% de los casos se localizan en este cuadrante. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los carcinomas in situ y su localización anatómica dentro de la mama ($p=0,65$).

CARCINOMAS IN SITU Y RECEPTORES HORMONALES (RE Y RP)

El CLIS presenta RE positivos en el 93% de los casos y RP positivos en el 76% de los casos mientras que el CDIS presenta RE positivos en el 76% y RP positivos en el 61,5%. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas tanto para los receptores de estrógenos ($p=0,001$) como para los de progesterona ($p=0,035$) (Gráfico 23 - 24).

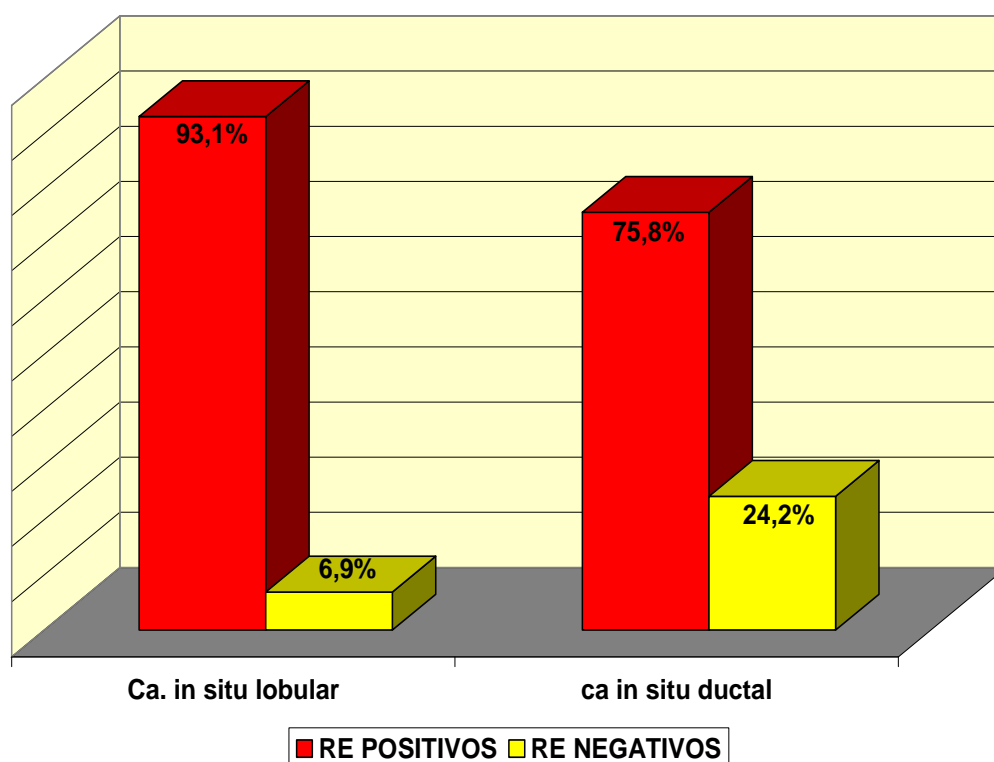


GRÁFICO 23. DISTRIBUCIÓN DE LOS RE POR TIPO HISTOLÓGICO DE LOS CARCINOMAS IN SITU, EN PORCENTAJE

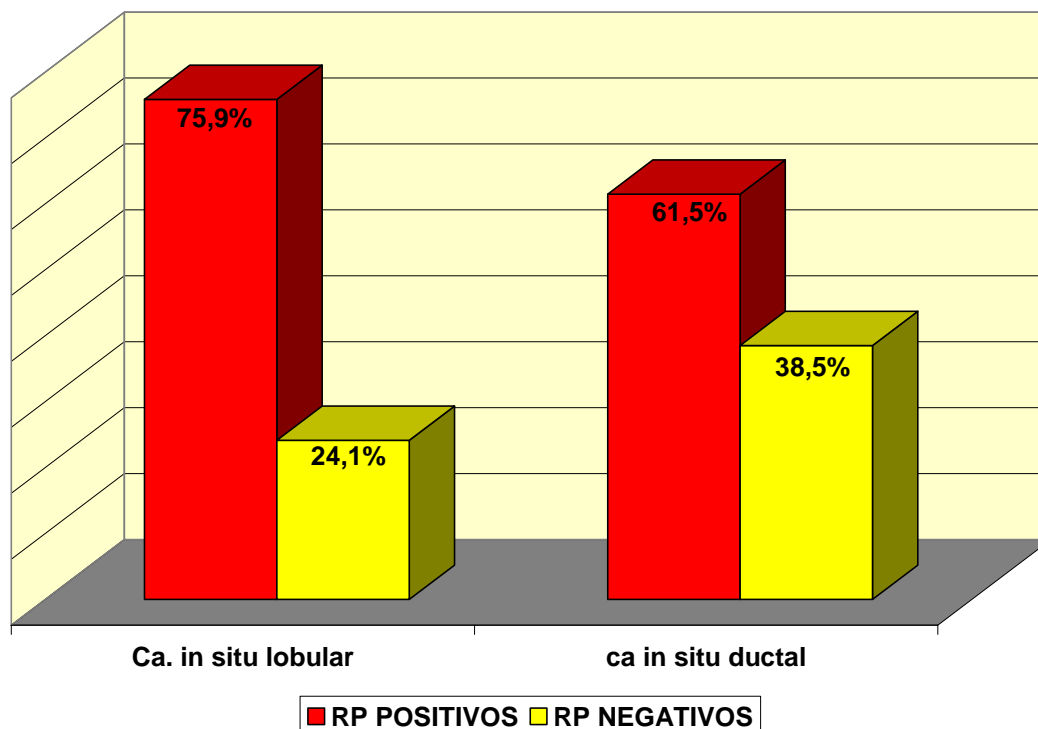


GRÁFICO 24. DISTRIBUCIÓN DE LOS RP POR TIPO HISTOLÓGICO DEL CA. IN SITU, EN PORCENTAJE

CARCINOMAS IN SITU Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

En el 80% de los casos de los carcinomas in situ el tratamiento tiene una demora ≥ 40 días. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tipo histológico y la demora en el tratamiento ($p > 0,05$).

CARCINOMAS IN SITU Y TRATAMIENTO

Como podemos observar en el gráfico 25, el tratamiento más frecuente es la cirugía pero mientras que para el CLIS la cirugía como único tratamiento lo reciben el 36,5% de los casos; en las mujeres con CDIS solo el 18,3% de los casos son tratadas con cirugía como único tratamiento.

La cirugía asociada a la hormonoterapia en los casos con CLIS (27,7%) y la cirugía asociada a radioterapia en los casos con CDIS (16,7%) son los siguientes tratamientos más frecuentes.

Estas diferencias en los tratamientos recibidos dependiendo de la histología del carcinoma in situ son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

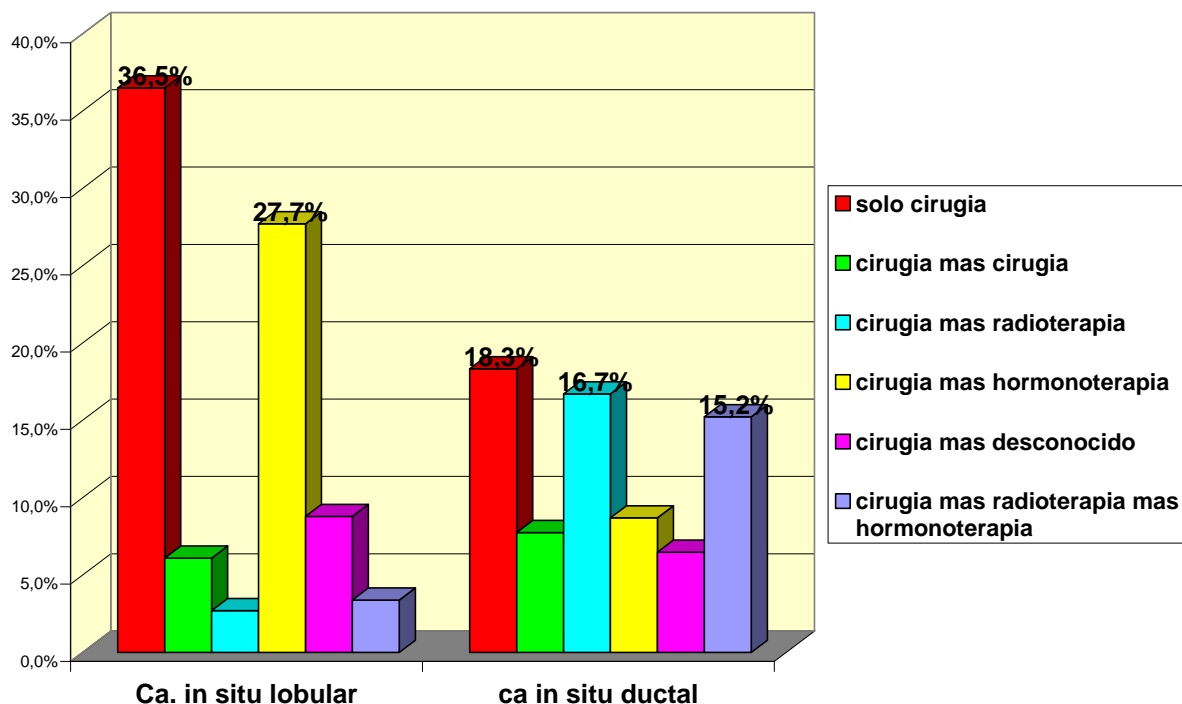


GRÁFICO 25. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS POR TIPO HISTOLÓGICO DEL CA. IN SITU, EN PORCENTAJE

En relación con el tipo de tratamiento quirúrgico realizado también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En el 78,5% de las mujeres con CLIS se les realizó una tumorectomía sin vaciamiento ganglionar y a un 6,7% una mastectomía simple sin vaciamiento ganglionar.

En las mujeres con CDIS la tumorectomía sin vaciamiento ganglionar solo se realizó en el 54,4% de los casos y la mastectomía simple sin vaciamiento ganglionar en el 14,1% de los casos y con vaciamiento ganglionar en el 8% de los casos (Gráfico 26).

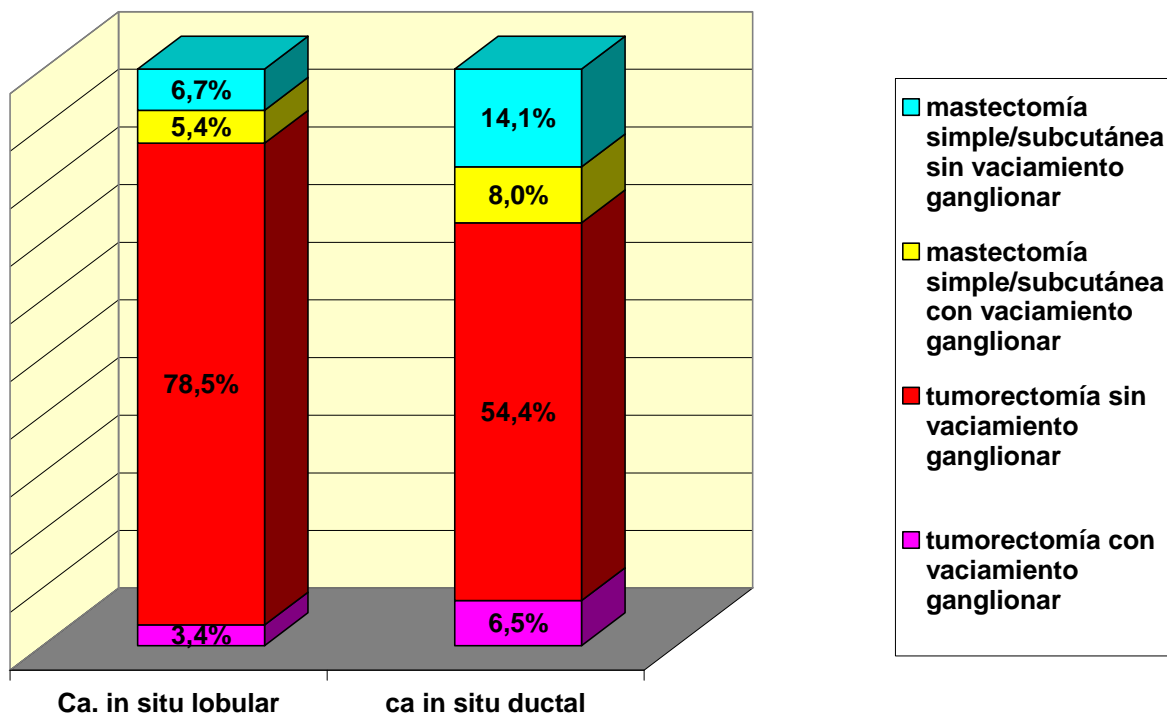


GRÁFICO 26. DISTRIBUCIÓN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POR TIPO HISTOLÓGICO DEL CA. IN SITU, EN PORCENTAJE

CARCINOMAS INVASIVOS Y EDAD

Al estudiar la asociación de la edad con los diferentes grupos de carcinomas invasivos observamos que los carcinomas invasivos con pronósticos excelente y bueno son más frecuentes en mujeres con una edad de 50 o más años superando en ambos grupos el 75% de los casos.

Los carcinomas invasivos con peor pronóstico (pronóstico intermedio y malo) son más frecuentes en las mujeres < 40 años con un 12% y 9% de los casos respectivamente.

En las mujeres entre 40-49 años los cinco grupos establecidos de carcinomas invasivos se distribuyen de una forma más homogénea alrededor del 20% de los casos para cada grupo. (Tabla 22)

Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

TABLA 22. DISTRIBUCIÓN CARCINOMAS INVASIVOS POR GRUPOS DE EDAD

	<40 años	40-49 años	=>50 años	total
Ca invasivo pronostico excelente	21	99	401	521
	4,00%	19,00%	77,00%	100,00%
	1,80%	3,20%	4,00%	3,60%
Ca invasivo pronostico bueno	57	338	1200	1595
	3,60%	21,20%	75,20%	100,00%
	5,00%	10,80%	12,00%	11,20%
Ca invasivo pronostico intermedio	31	50	178	259
	12,00%	19,30%	68,70%	100,00%
	2,70%	1,60%	1,80%	1,80%
Ca invasivo pronostico malo	1016	2600	8118	11734
	8,70%	22,20%	69,20%	100,00%
	89,40%	83,20%	80,80%	82,10%
Ca invasivo sin especificar	11	37	144	192
	5,70%	19,30%	75,00%	100,00%
	1,00%	1,20%	1,40%	1,30%
total	1136	3124	10041	14301
	7,90%	21,80%	70,20%	100,00%
	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

CARCINOMAS INVASIVOS Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

La localización más frecuente de los carcinomas invasivos de la mama es el cuadrante superior externo y con mayor frecuencia en los carcinomas invasivos de pronóstico bueno (48,9% de los casos); la localización en sitios contiguos de la mama es la segunda localización más frecuente en todos los tumores invasivos (Tabla 23).

Las diferencias que se observan son estadísticamente significativas ($p=0,002$).

TABLA 23. DISTRIBUCIÓN CARCINOMAS INVASIVOS POR LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

	pezón y porción central de la mama	cuadrante superior interno	cuadrante inferior interno	cuadrante superior externo	cuadrante inferior interno	prolongación axilar	sitios contiguos	total
Ca invasivo pronóstico excelente	34	64	46	227	37	2	111	521
	6,5%	12,3%	8,8%	43,6%	7,1%	0,4%	21,3%	100,0%
Ca invasivo pronóstico bueno	144	171	91	780	114	14	281	1.595
	9,0%	10,7%	5,7%	48,9%	7,1%	0,9%	17,6%	100,0%
Ca invasivo pronóstico intermedio	24	19	17	120	14	4	61	259
	9,3%	7,3%	6,6%	46,3%	5,4%	1,5%	23,6%	100,0%
ca invasivo pronóstico malo	826	1.265	874	5.492	898	80	2.299	11.734
	7,0%	10,8%	7,4%	46,8%	7,7%	0,7%	19,6%	100,0%
ca invasivo sin especificar	22	16	19	87	7	3	38	192
	11,5%	8,3%	9,9%	45,3%	3,6%	1,6%	19,8%	100,0%
total	1.050	1.535	1.047	6.706	1.070	103	2.790	14.301
	7,3%	10,7%	7,3%	46,9%	7,5%	0,7%	19,5%	100,0%

CARCINOMAS INVASIVOS Y EXTENSION TUMORAL

Al estudiar la posible asociación entre los carcinomas invasivos de mama y la extensión tumoral, en nuestra población, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,001$.

La extensión localizada del tumor se presenta con mayor frecuencia en los carcinomas invasivo con pronóstico excelente (79% de los casos), en los carcinomas invasivos con pronóstico bueno (53% de los casos) y en los carcinomas invasivos de pronóstico malo (54% de los casos) (Tabla 24).

Destacar que los carcinomas invasivos de pronóstico intermedio en un 49% de los casos la extensión del tumor es regional y en un 14% diseminado.

TABLA 24. FRECUENCIAS DE LA EXTENSIÓN TUMORAL POR GRUPOS DE CARCINOMAS INVASIVOS

	Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	Total
Ca invasivo pronóstico excelente	410	77	8	26	521
	78,70%	14,80%	1,50%	5,00%	100,00%
Ca invasivo pronóstico bueno	882	600	62	51	1595
	55,30%	37,60%	3,90%	3,20%	100,00%
Ca invasivo pronóstico intermedio	90	127	37	5	259
	34,70%	49,00%	14,30%	1,90%	100,00%
Ca invasivo pronóstico malo	6314	4686	360	374	11734
	53,80%	39,90%	3,10%	3,20%	100,00%
Ca invasivo sin especificar	67	69	27	29	192
	34,90%	35,90%	14,10%	15,10%	100,00%
Total	7763	5559	494	485	14301
	54,30%	38,90%	3,50%	3,40%	100,00%

CARCINOMAS INVASIVOS Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Se ha estudiado la asociación entre los carcinomas invasivos y el grado de diferenciación del tumor al diagnóstico, observando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El grado I (bien diferenciado) es más frecuente en los carcinomas invasivos con pronóstico excelente (34% de los casos) y el grado III (poco diferenciado) en los carcinomas con pronóstico intermedio (52%). Los carcinomas con pronóstico malo un 39% presentan un grado II y un 35% un grado III de diferenciación.

Los carcinomas invasivos con pronóstico malo solo un 8% de los casos es desconocido el grado de diferenciación y en los otros carcinomas invasivos se supera el 30% de los casos. (Tabla 25)

TABLA 25. DISTRIBUCIÓN DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL TUMOR EN LOS CARCINOMAS INVASIVOS

	Grado I. Bien diferenciado	Grado II. Diferenciación intermedia	Grado III. Poco diferenciado	Grado IV. Indiferenciado Anaplasico	Grado X. Desconocido	TOTAL
Ca invasivo pronóstico excelente	176	80	30	0	235	521
	33,80%	15,40%	5,80%	0,00%	45,10%	100,00%
Ca invasivo pronóstico bueno	138	428	251	2	776	1595
	8,70%	26,80%	15,70%	0,10%	48,70%	100,00%
Ca invasivo pronóstico intermedio	4	39	135	1	80	259
	1,50%	15,10%	52,10%	0,40%	30,90%	100,00%
Ca invasivo pronóstico malo	2117	4604	4078	8	927	11734
	18,00%	39,20%	34,80%	0,10%	7,90%	100,00%
Ca invasivo sin especificar	15	42	51	1	83	192
	7,80%	21,90%	26,60%	0,50%	43,20%	100,00%
total	2450	5193	4545	12	2101	14301
	17,10%	36,30%	31,80%	0,10%	14,70%	100,00%

CARCINOMAS INVASIVOS Y AFECTACIÓN GANGLIONAR

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los diferentes tipos de carcinomas invasivos de mama y la afectación ganglionar.

Los carcinomas invasivos con pronóstico excelente no presentan afectación ganglionar en el 78,6% de los casos. Por el contrario el 33% de los casos de carcinomas invasivos con pronóstico intermedio y los carcinomas invasivos con pronóstico malo, presentan de 1 a 3 ganglios afectados (N1). El 9,7% de los casos de carcinoma invasivo con pronóstico intermedio presenta una afectación ganglionar N2 (de 4 a 9 ganglios afectados).

TABLA 26. DISTRIBUCIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR EN LOS CARCINOMAS INVASIVOS

	NX ausencia requisitos para definirse	N0 no evidencia metástasis	N1 metástasis en 1 a 3 ganglios axila o mamaria interna	N2 metástasis 4 a 9 ganglios axila o en mamaria interna sin axila	N3 metástasis 10 o más axilares o en infraclaviculares, o en mamaria interna y axila, o supraclaviculares	sin información	Total
Ca invasivo pronostico excelente	49	400	63	3	1	5	521
	9,40%	76,80%	12,10%	0,60%	0,20%	1,00%	100,00%
Ca invasivo pronostico bueno	141	866	471	65	46	6	1595
	8,80%	54,30%	29,50%	4,10%	2,90%	0,40%	100,00%
Ca invasivo pronostico intermedio	37	103	87	25	6	1	259
	14,30%	39,80%	33,60%	9,70%	2,30%	0,40%	100,00%
ca invasivo pronostico malo	820	6315	3871	482	148	98	11734
	7,00%	53,80%	33,00%	4,10%	1,30%	0,80%	100,00%
ca invasivo sin especificar	65	62	55	7	1	2	192
	33,90%	32,30%	28,60%	3,60%	0,50%	1,00%	100,00%
total	1112	7746	4547	582	202	112	14301
	7,80%	54,20%	31,80%	4,10%	1,40%	0,80%	100,00%

CARCINOMAS INVASIVOS Y METASTASIS A DISTANCIA

En los todos los carcinomas invasivos, excepto en los carcinomas invasivos sin especificar, más del 80% de los casos no presentaban metástasis a distancia, si bien al estudiar la asociación de estas dos variables observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 27).

En los carcinomas invasivos sin especificar se observa que un 20% de los casos no tienen requisitos para determinar la presencia de metástasis.

El carcinoma invasivo con pronóstico intermedio presenta metástasis en el 14,3% de los casos, si bien hay que especificar que son 37 casos de un total de 259 mujeres.

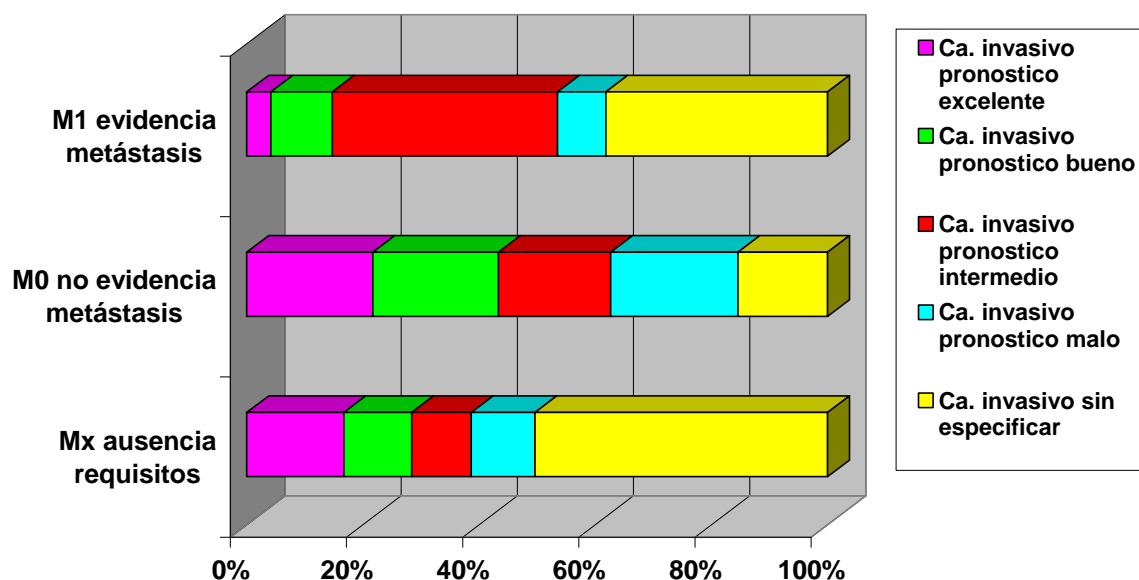


GRÁFICO 27. DISTRIBUCIÓN DE LA PRESENCIA DE METÁSTASIS EN LOS CARCINOMAS INVASIVOS DE MAMA, EN PORCENTAJES

CARCINOMAS INVASIVOS Y ESTADIO TUMORAL

El estadio I es el más frecuente en todos los carcinomas invasivos, excepto en los carcinomas de pronóstico intermedio donde es más frecuente el estadio IIIB (35% de los casos). En los carcinomas invasivos sin especificar se desconoce el estadio en el 21% de los casos (Tabla 27). Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

TABLA 27. DISTRIBUCIÓN DEL ESTADIO TUMORAL EN LOS CARCINOMAS INVASIVOS

	ESTADIO I	ESTADIO IIA	ESTADIO IIB	ESTADIO IIIA	ESTADIO IIIB	ESTADIO IIIC	ESTADIO IV	DESCONOCIDO	TOTAL
Ca invasivo pronóstico excelente	301	126	33	8	10	1	8	34	521
	57,8%	24,2%	6,3%	1,5%	1,9%	0,2%	1,5%	6,5%	100,0%
Ca invasivo pronóstico bueno	531	432	237	119	112	29	62	73	1.595
	33,3%	27,1%	14,9%	7,5%	7,0%	1,8%	3,9%	4,6%	100,0%
Ca invasivo pronóstico intermedio	36	60	19	6	91	2	37	8	259
	13,9%	23,2%	7,3%	2,3%	35,1%	0,8%	14,3%	3,1%	100,0%
ca invasivo pronóstico malo	4.362	3.277	1.804	647	696	74	360	514	11.734
	37,2%	27,9%	15,4%	5,5%	5,9%	0,6%	3,1%	4,4%	100,0%
ca invasivo sin especificar	38	37	19	11	17	2	27	41	192
	19,8%	19,3%	9,9%	5,7%	8,9%	1,0%	14,1%	21,4%	100,0%
	5.268	3.932	2.112	791	926	108	494	670	14.301
	36,8%	27,5%	14,8%	5,5%	6,5%	0,8%	3,5%	4,7%	100,0%

CARCINOMAS INVASIVOS Y TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

Al estudiar la asociación entre el tamaño patológico del tumor y los diferentes carcinomas invasivos observamos que los carcinomas invasivos de pronóstico intermedio presentan con elevada frecuencia (47,4% de los casos) un tumor con extensión directa o T4 (Gráfico 28).

El resto de carcinomas invasivos presentan con mayor frecuencia un tumor menor de 2cm; en los carcinomas invasivos con pronóstico excelente en más del 68% de los casos y en los carcinomas con pronóstico malo en el 54% de los casos. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

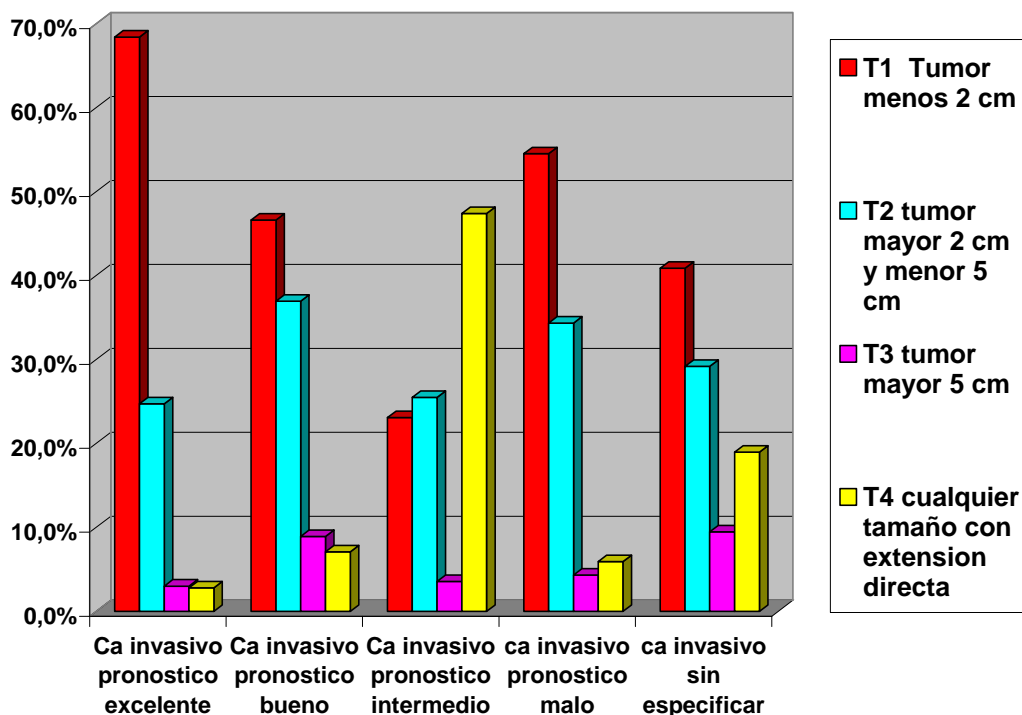


GRÁFICO 28. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR EN LOS CARCINOMAS INVASIVOS DE MAMA, EN PORCENTAJES

CARCINOMAS INVASIVOS Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de tumores primarios múltiples y los carcinomas invasivos. En todos los grupos más del 95% de los casos no tienen tumores primarios múltiples.

CARCINOMAS INVASIVOS Y RECEPTORES HORMONALES

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (RE)

Al estudiar la presencia de RE positivos o negativos en los carcinomas invasivos observamos diferencias, que son estadísticamente significativas ($p < 0,001$), entre los diferentes grupos.

En los carcinomas invasivos con pronóstico intermedio en el 63% de los casos los RE son negativos mientras que en el resto de los grupos es más frecuente la presencia de RE positivos (Gráfico 29).

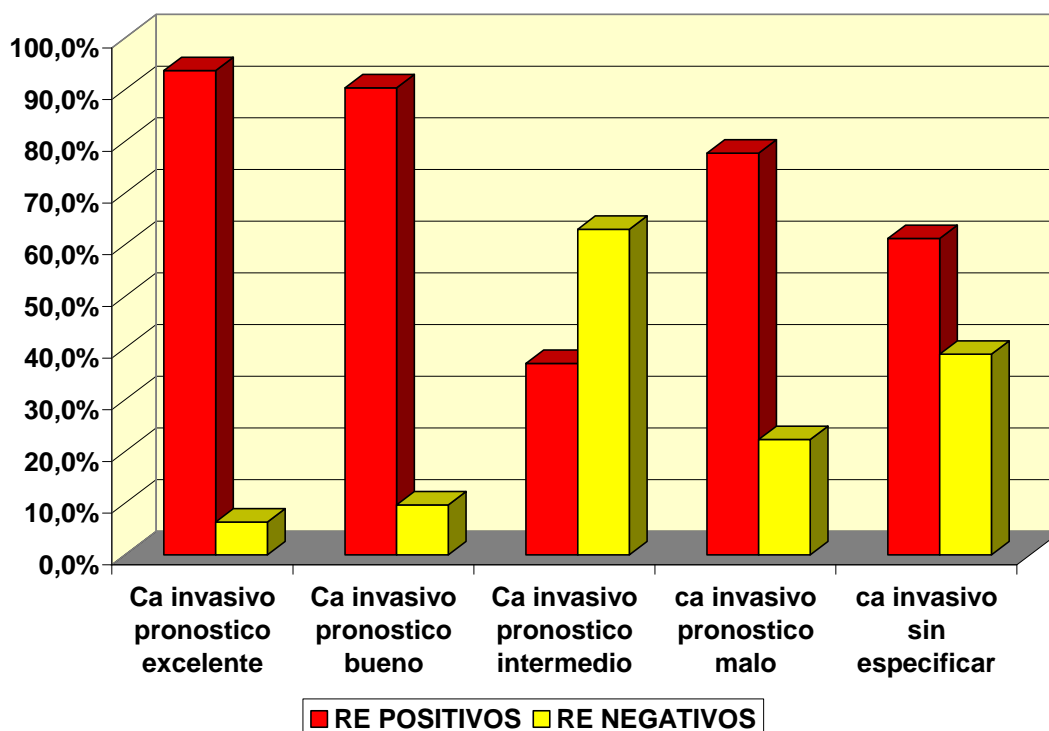


GRÁFICO 29. DISTRIBUCIÓN RE POSITIVOS/NEGATIVOS EN LOS CARCINOMAS INVASIVO DE MAMA, EN PORCENTAJES

RECEPTORES DE PROGESTERONA (RP)

En relación con los RP también existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$); con una distribución muy similar a la de los RE.

Los carcinomas invasivos con pronóstico intermedio en el 69% de los casos presentan RP negativos mientras que en el resto de los grupos es más frecuente la presencia de RP positivos principalmente en los carcinomas con pronóstico excelente donde son positivos en el 81% de los casos (Gráfico 30).

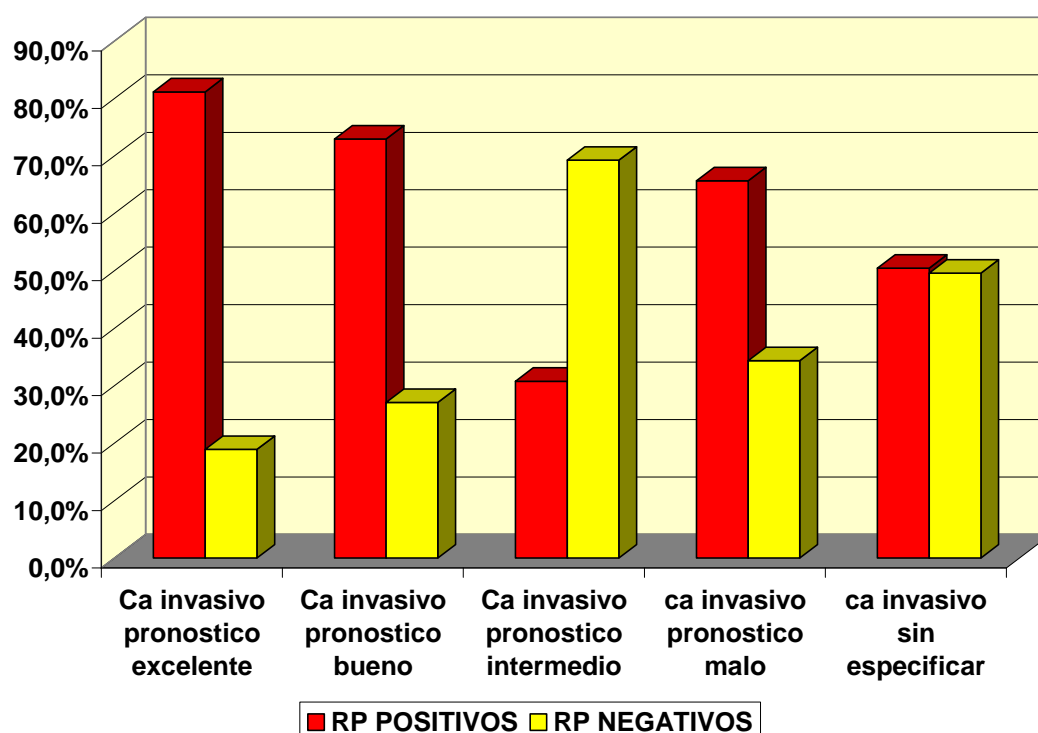


GRÁFICO 30. DISTRIBUCIÓN RP POSITIVOS/NEGATIVOS EN LOS CARCINOMAS INVASIVOS DE MAMA, EN PORCENTAJES

CARCINOMA INVASIVO Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de carcinomas invasivos y la demora en el tratamiento. Entre el 66-73% de los casos con carcinoma invasivo tienen una demora en el tratamiento mayor ≥ 40 días.

CARCINOMA INVASIVO Y TRATAMIENTO

Al estudiar los tratamientos recibidos por nuestra población de estudio y su asociación con los grupos de carcinomas invasivos, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En los carcinomas invasivos con pronóstico excelente los tratamientos más frecuentes han sido las asociaciones cirugía -hormonoterapia (15% de los casos) y cirugía – radioterapia - hormonoterapia (13% de los casos).

En las mujeres con carcinomas invasivos con pronóstico malo las asociaciones cirugía – quimioterapia – radioterapia y cirugía – quimioterapia – radioterapia – hormonoterapia, han sido los tratamientos que con más frecuencia han recibido.

Destacar que en los carcinomas con pronóstico intermedio (en su mayoría carcinoma lobular infiltrante con receptores hormonales negativos) el tratamiento más frecuente es la asociación cirugía – quimioterapia - radioterapia que lo han recibido el 32% de las mujeres (Tabla 28).

TABLA 28. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS MÁS FRECUENTES EN LOS CARCINOMAS INVASIVOS

	Ca invasivo pronostico excelente	Ca invasivo pronostico bueno	Ca invasivo pronostico intermedio	ca invasivo pronostico malo	ca invasivo sin especificar	Total
solo cirugía	43	85	5	745	10	888
	9,20%	6,10%	2,50%	7,20%	7,10%	7,00%
cirugía más radioterapia	51	42	4	274	2	373
	10,90%	3,00%	2,00%	2,60%	1,40%	3,00%
cirugía más quimioterapia	20	97	18	883	3	1021
	4,30%	6,90%	8,90%	8,50%	2,10%	8,10%
cirugía más hormonoterapia	69	118	3	868	9	1067
	14,80%	8,40%	1,50%	8,30%	6,40%	8,50%
cirugía más radioterapia más hormonoterapia	60	124	2	923	8	1117
	12,90%	8,90%	1,00%	8,90%	5,70%	8,90%
cirugía más quimioterapia más radioterapia	32	122	64	1424	16	1658
	6,90%	8,70%	31,70%	13,70%	11,40%	13,10%
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia	10	106	6	623	7	752
	2,10%	7,60%	3,00%	6,00%	5,00%	6,00%
cirugía más hormonoterapia más radioterapia	44	88	4	637	3	776
	9,40%	6,30%	2,00%	6,10%	2,10%	6,10%
quimioterapia más cirugía más quimioterapia más radioterapia	5	50	38	343	7	443
	1,10%	3,60%	18,80%	3,30%	5,00%	3,50%
cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia	21	208	0	1362	16	1607
	4,50%	14,80%	0,00%	13,10%	11,40%	12,70%

En relación con el primer tratamiento quirúrgico (técnica quirúrgica) realizada y los carcinomas invasivos, también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En los carcinomas invasivos con pronóstico excelente, bueno y malo la tumorectomía con vaciamiento ganglionar es la cirugía más frecuente, mientras que en los carcinomas con pronóstico intermedio y los carcinomas sin especificar la mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento

ganglionar ha sido la técnica quirúrgica más frecuente. La mastectomía radical ha sido más frecuente en los carcinomas invasivos con pronóstico bueno (16,2%) (Tabla 29).

TABLA 29. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POR GRUPOS HISTOLÓGICOS

	Ca invasivo pronóstico excelente	Ca invasivo pronóstico bueno	Ca invasivo pronóstico intermedio	ca invasivo pronóstico malo	ca invasivo sin especificar	total
tumorectomía con vaciamiento ganglionar	189	408	38	3.809	26	4.470
	39,6%	30,4%	28,8%	37,8%	26,8%	36,8%
tumorectomía sin vaciamiento ganglionar	80	163	11	963	18	1.235
	16,8%	12,1%	8,3%	9,6%	18,6%	10,2%
tumorectomía sin información ganglionar	7	1	1	39	0	48
	1,5%	0,1%	0,8%	0,4%	0,0%	0,4%
cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar	52	135	16	1.243	12	1.458
	10,9%	10,1%	12,1%	12,3%	12,4%	12,0%
cuadrantectomía sin vaciamiento ganglionar	5	4	0	60	0	69
	1,0%	0,3%	0,0%	0,6%	0,0%	0,6%
cuadrantectomía sin información ganglionar	0	0	0	6	0	6
	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar	79	384	43	2.340	30	2.876
	16,6%	28,6%	32,6%	23,2%	30,9%	23,7%
mastectomía simple/subcutánea sin vaciamiento ganglionar	16	26	2	191	4	239
	3,4%	1,9%	1,5%	1,9%	4,1%	2,0%
mastectomía radical	49	217	21	1.400	7	1.694
	10,3%	16,2%	15,9%	13,9%	7,2%	14,0%
TOTAL	477	1.343	132	10.083	97	12.132
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Como podemos observar, en el gráfico 31, la cirugía conservadora es más frecuente en todos los grupos de carcinomas invasivos excepto en los carcinomas con pronóstico intermedio donde los dos tipos de cirugía tiene la misma frecuencia.

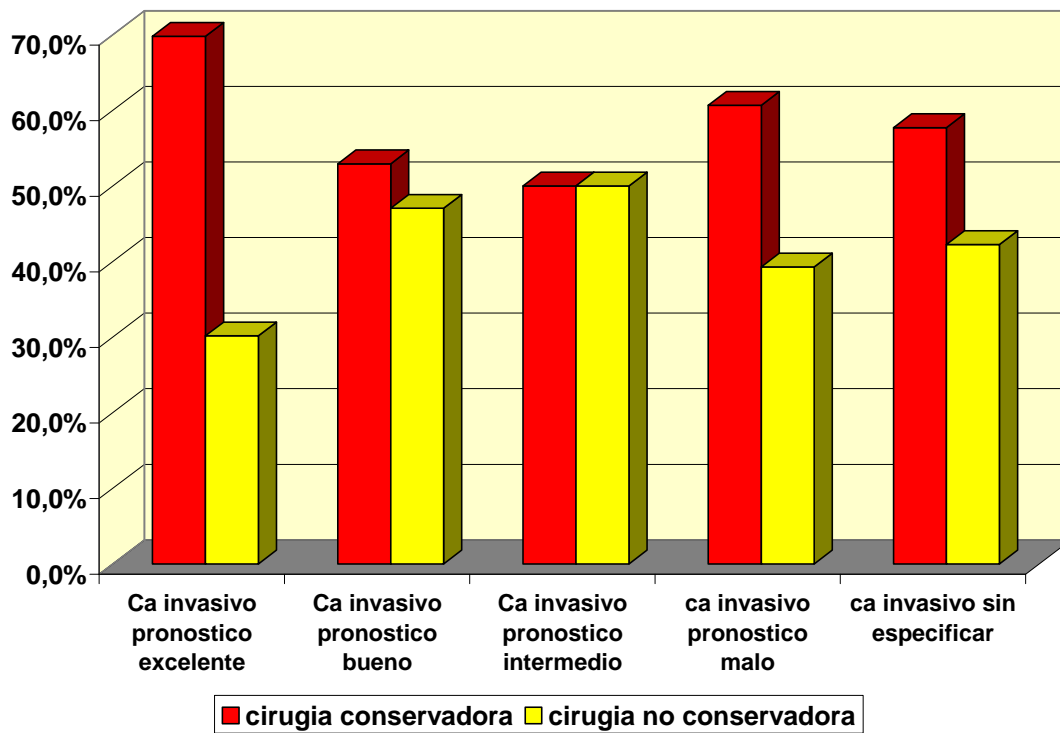


GRÁFICO 31. DISTRIBUCIÓN CIRUGÍA CONSERVADORA/NO CONSERVADORA EN LOS CARCINOMAS INVASIVOS DE MAMA, EN PORCENTAJES

RECEPTORES ESTRÓGENICOS

Al estudiar la asociación entre la variable receptores estrogénicos y el resto de variables solo hemos estudiado los casos a los que se les ha realizado el estudio de receptores, 13966 del total de la muestra (n=16109).

RECEPTORES ESTROGÉNICOS Y EDAD

Hemos encontrado una asociación estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los receptores estrogénicos (positivos/negativos) y la edad.

Son las mujeres < de 40 años las que con menor frecuencia presentan receptores estrogénicos negativos (29,4%) (Tabla 30).

TABLA 30. DISTRIBUCIÓN RE (POSITIVOS/NEGATIVOS) POR GRUPOS DE EDAD

	<40 AÑOS	40-49 AÑOS	> = 50 AÑOS	
RE POSITIVOS	770	2.462	7.766	10.998
	70,6%	78,8%	79,7%	78,7%
RE NEGATIVOS	321	665	1.982	2.968
	29,4%	21,3%	20,3%	21,3%
TOTAL	1.091	3.127	9.748	13.996
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

El cuadrante superior externo es la localización más frecuente del tumor. De los 10998 casos que presentan RE positivos el 46,3% tienen localizado el tumor en este cuadrante y de los 2968 casos con RE negativos el 47,9% también se localizan en el cuadrante superior externo (Gráfico 32).

La localización en sitios contiguos es igual de frecuente en ambos casos (19%). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0,001$).

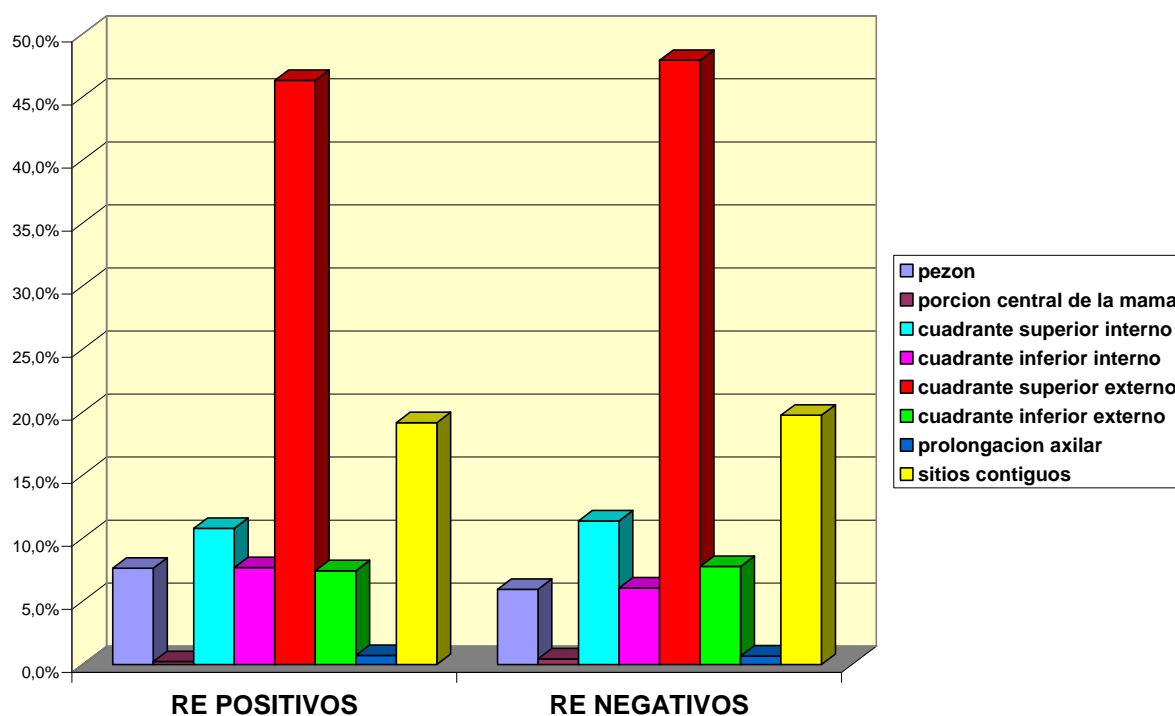


GRÁFICO 32. DISTRIBUCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN TUMORAL POR RE, EN PORCENTAJES

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y EXTENSION TUMORAL

Al estudiar la posible asociación entre los receptores estrogénicos y la extensión tumoral en nuestra población, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,001$.

En los casos con receptores positivos la extensión localizada del tumor representa 52,4% de los casos y la extensión regional el 35,9%. Los casos con receptores negativos la extensión localizada se presenta en el 48% de los casos y la regional en el 40,3%. La localización diseminada tiene una frecuencia de un 3,2% en los casos con receptores negativos frente a un 2,6% en los casos con receptores positivos. La localización in situ tiene una frecuencia de un 6% en ambos casos (Gráfico 33).

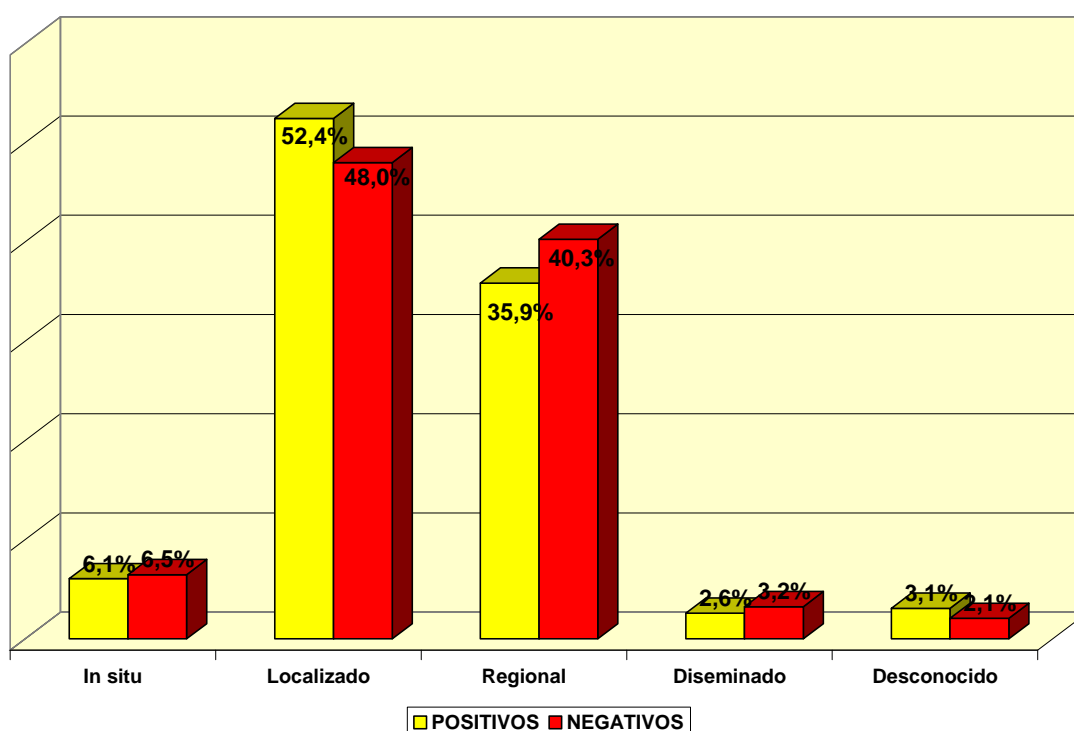


GRÁFICO 33. DISTRIBUCIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL POR RE, EN PORCENTAJES

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Se ha estudiado la asociación entre los receptores estrogénicos y el grado de diferenciación del tumor al diagnóstico, observando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Estas diferencias son debidas fundamentalmente a que mientras que en los que presentan receptores negativos el 59,6% de los casos son de Grado III o poco diferenciado, en los casos con receptores positivos solo son el 24% (Tabla 31).

TABLA 31. DISTRIBUCIÓN RE (POSITIVOS/NEGATIVOS) POR GRADO DE DIFERENCIACIÓN

	Grado I. Bien diferenciado	Grado II. Diferenciación intermedia	Grado III. Poco diferenciado	Grado IV. Indiferenciado Anaplasico	Grado X. Desconocido	Total
RE POSITIVOS	2.230	4.382	2.644	8	1.734	10.998
	20,3%	39,8%	24,0%	0,1%	15,8%	100,0%
RE NEGATIVOS	146	668	1.768	3	383	2.968
	4,9%	22,5%	59,6%	0,1%	12,9%	100,0%
Total	2.376	5.050	4.412	11	2.117	13.966
	17,0%	36,2%	31,6%	0,1%	15,2%	100,0%

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y AFECTACION GANGLIONAR

Al estudiar la asociación entre los receptores estrogénicos y la afectación ganglionar hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En las mujeres con RE positivos el 59,1% no presentan afectación ganglionar (N0), esta frecuencia es menor en las mujeres con RE negativos (55,5% de los casos) (Tabla 32).

TABLA 32. DISTRIBUCIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR POR RE

	NX ausencia requisitos para definirse	N0 no evidencia metástasis	N1 metástasis en 1 a 3 ganglios axila o mamaria interna	N2 metástasis 4 a 9 ganglios axila o en mamaria interna sin axila	N3 metástasis 10 o más ganglios axilares o infraclaviculares, o en mamaria interna y axila, o supraclaviculares	sin información	total
RE POSITIVOS	658	6.501	3.294	404	140	1	10.998
	6,0%	59,1%	30,0%	3,7%	1,3%	0,0%	100,0%
RE NEGATIVOS	143	1.648	976	149	52	0	2.968
	4,8%	55,5%	32,9%	5,0%	1,8%	0,0%	100,0%
total	801	8.149	4.270	553	192	1	13.966
	5,7%	58,3%	30,6%	4,0%	1,4%	0,0%	100,0%

Al agrupar la afectación ganglionar en ausencia o presencia de ganglios afectados, independientemente del numero, las diferencias entre las mujeres con RE positivos y RE negativos también son estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 34).

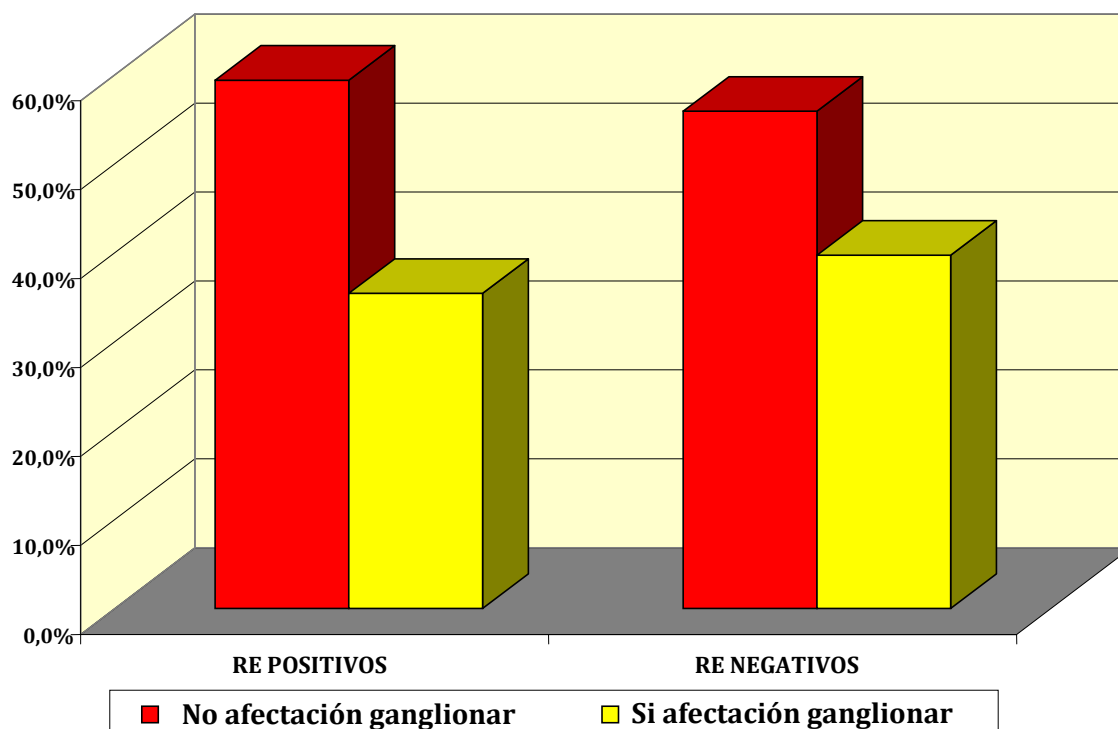


GRÁFICO 34. DISTRIBUCIÓN AFECTACIÓN GANGLIONAR SI/NO POR RE, EN PORCENTAJES

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y METASTASIS A DISTANCIA

En los casos que presentan receptores estrogénicos positivos como en los casos en los que son negativos más del 95% no tiene metástasis a distancia, si bien al estudiar la asociación de estas dos variables observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$).

Estas diferencias probablemente sean debidas a que en los casos con receptores estrogénicos positivo en un 3,2% de ellos (348 casos) no tenemos información sobre la presencia o ausencia de metástasis (Tabla 33).

TABLA 33. DISTRIBUCIÓN DE LAS METÁSTASIS POR RE

	Mx ausencia requisitos	M0 no evidencia metástasis	M1 evidencia metástasis	TOTAL
RE POSITIVOS	348	10.353	297	10.998
	3,2%	94,1%	2,7%	100,0%
RE NEGATIVOS	63	2.795	110	2.968
	2,1%	94,1%	3,7%	100,0%
TOTAL	411	13.148	407	13996

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y ESTADIO DEL TUMOR

La asociación entre la presencia o ausencia de receptores estrogénicos y el estadio del tumor es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Las mujeres que han presentado RE positivo tienen con más frecuencia un Estadio I del tumor, mientras que las que presentan receptores negativos es el Estadio IIA el más frecuente (Gráfico 35).

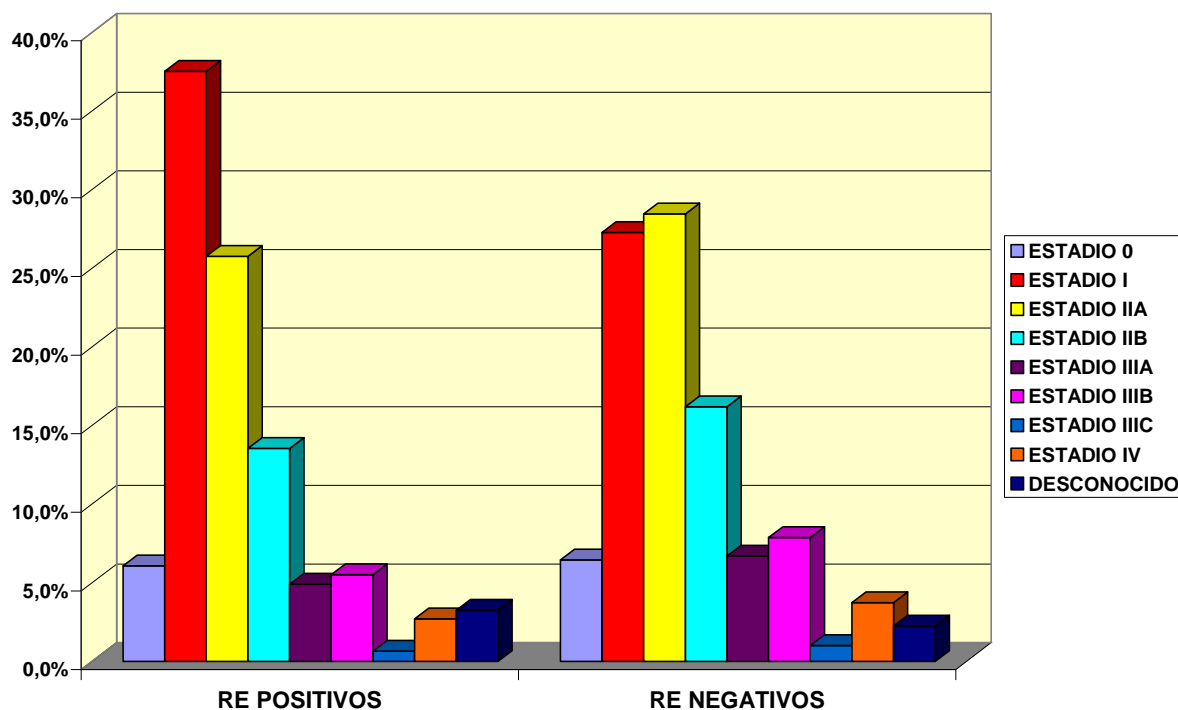


GRÁFICO 35. ESTADIO DEL TUMOR POR RE, EN PORCENTAJES

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR PRIMARIO

Existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la presencia o ausencia de RE y el tamaño del tumor.

Las mujeres que han presentado RE positivo tienen con más frecuencia (52,4%) un tumor menor de 2cm, mientras que en las mujeres con RE negativos el 39% presentan un tumor menor de 2cm y el 37,6% un tumor mayor de 2cm y menor de 5cm (Tabla 34).

TABLA 34. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DEL TUMOR POR RE

	pTX ausencia requisitos para definirse	ppTIS carcinoma in situ	pT1 Tumor menor 2 cm	pT2 tumor mayor 2 cm y menor 5 cm	pT3 tumor mayor 5 cm	pT4 cualquier tamaño con extensión directa	total
RE POSITIVOS	287	671	5.786	3.276	422	575	10.998
	2,6%	6,1%	52,4%	29,8%	3,8%	5,2%	100,0%
RE NEGATIVOS	73	192	1.159	1.116	183	245	2.968
	2,5%	6,5%	39,0%	37,6%	6,2%	8,3%	100,0%
TOTAL	360	863	6.945	4.392	605	820	13.966
	2,6%	6,2%	49,6%	31,4%	4,3%	5,9%	100,0%

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la demora en el tratamiento y la presencia o ausencia de receptores estrogénicos ($p = 0.053$).

RECEPTORES ESTRÓGENICOS Y TRATAMIENTO

Al estudiar la asociación entre la secuencia de tratamientos recibidos y los receptores estrogénicos observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$)

En las pacientes que presentan RE positivos, los tratamientos más frecuentemente recibidos son aquellos que asocian cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia (15,1%) y cirugía más radioterapia más hormonoterapia (12%).

En las mujeres con RE negativos los tratamientos más frecuentes son cirugía más quimioterapia más radioterapia (28%) y cirugía más quimioterapia (14,6%). (Tabla 35)

TABLA 35. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS POR RE

	RE POSITIVOS	RE NEGATIVOS	TOTAL
solo cirugía	5,20%	8,60%	6,00%
solo hormonoterapia	1,20%	0,10%	1,00%
solo quimioterapia	0,90%	1,40%	1,00%
cirugía más cirugía	1,10%	2,20%	1,30%
cirugía más radioterapia	3,10%	4,50%	3,40%
cirugía más quimioterapia	5,50%	14,60%	7,40%
cirugía más hormonoterapia	10,40%	2,60%	8,70%
cirugía más desconocido	1,20%	2,50%	1,50%
cirugía más cirugía más quimioterapia	1,70%	3,50%	2,10%
cirugía más cirugía más hormonoterapia	3,10%	1,20%	2,70%
cirugía más radioterapia más quimioterapia	1,40%	2,40%	1,60%
cirugía más radioterapia más hormonoterapia	12,00%	2,40%	10,00%
cirugía más radioterapia más desconocidos	1,30%	2,40%	1,60%
cirugía más quimioterapia más radioterapia	8,50%	28,00%	12,60%
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia	6,90%	2,10%	5,90%
cirugía más quimioterapia más desconocido	1,60%	4,70%	2,20%
cirugía más hormonoterapia más radioterapia	7,90%	1,50%	6,60%
cirugía más hormonoterapia más desconocido	4,40%	0,80%	3,70%
quimioterapia más cirugía más quimioterapia	0,90%	2,60%	1,30%
cirugía más cirugía más quimioterapia más radioterapia	1,90%	2,30%	2,00%
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia más radioterapia	2,10%	0,50%	1,80%
quimioterapia más cirugía más quimioterapia más radioterapia	2,50%	6,00%	3,20%
cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia	15,10%	3,10%	12,50%
total	100,00%	100,00%	100,00%

En relación con el tratamiento quirúrgico (técnica quirúrgica) realizado y los receptores estrogénicos también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

La tumorectomía con vaciamiento ganglionar es la técnica quirúrgica más frecuentemente realizada tanto en mujeres con RE positivos (36,3%) como en mujeres con RE negativos (31,9%).

La mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar ha sido realizada con más frecuencia en las mujeres con RE negativos (26,3%) y también la mastectomía radical (15,7% de los casos) (Tabla 36).

TABLA 36. DISTRIBUCIÓN TIPO DE CIRUGÍA POR RE

	RE POSITIVOS	RE NEGATIVOS
tumorectomía con vaciamiento ganglionar	36,30%	31,90%
tumorectomía sin vaciamiento ganglionar	13,50%	12,40%
tumorectomía sin información ganglionar	0,40%	0,40%
cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar	11,60%	9,00%
cuadrantectomía sin vaciamiento ganglionar	0,70%	0,90%
cuadrantectomía sin información ganglionar	0,10%	0,00%
mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar	22,10%	26,30%
mastectomía simple/subcutánea sin vaciamiento ganglionar	2,60%	2,80%
mastectomía simple/subcutánea sin información ganglionar	0,30%	0,60%
	1212	388
mastectomía radical	12,40%	15,70%
TOTAL	100,00%	100,00%

Como podemos observar (gráfico 36) en las mujeres con RE positivos la cirugía conservadora es bastante más frecuente que la cirugía radical (62,4% de los casos vs 37,6% de los casos); mientras que en las mujeres con RE negativos existe un aumento de la cirugía no conservadora que hace las diferencias sean bastante menores, 54,5% de los casos reciben cirugía conservadora y 45,5% de los casos cirugía no conservadora. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p<0,001$).

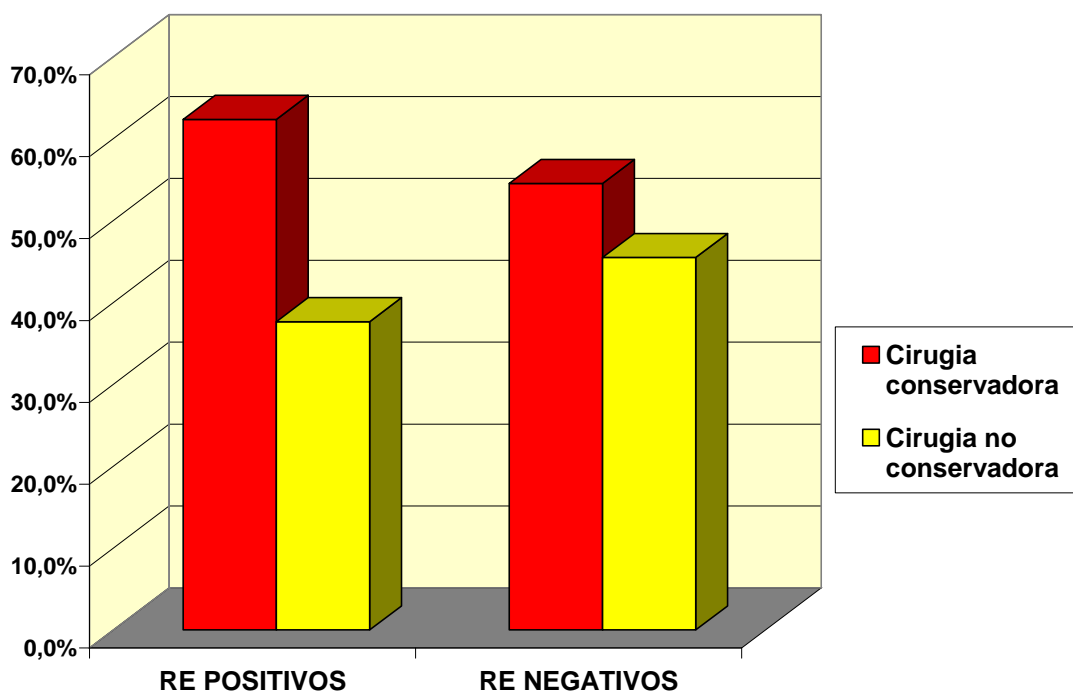


GRÁFICO 36. DISTRIBUCIÓN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR/NO CONSERVADOR POR RE, EN PORCENTAJES

RECEPTORES DE PROGESTERONA

Al estudiar la asociación entre la variable receptores de progesterona y el resto de variables solo hemos estudiado los casos a los que se les ha realizado el estudio de receptores, 13931 del total de la muestra (16109).

RECEPTORES PROGESTERONA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,87$) entre la presencia de receptores de progesterona positivos o negativos y localización del tumor. El cuadrante superior externo es el lugar más frecuente de localización del tumor en ambos casos (46,7%), seguido de la localización en sitios contiguos con una frecuencia del 19% en ambos casos.

RECEPTORES PROGESTERONA Y EXTENSION TUMORAL

Al estudiar la posible asociación entre los receptores de progesterona y la extensión tumoral en nuestra población, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,001$.

En los casos con RP positivos la extensión localizada del tumor representa el 52,7% de los casos y la extensión regional 36,2%. Los casos con RP negativos la extensión localizada se presenta en el 49% de los casos y la regional en el 38,1%.

La localización diseminada tiene una frecuencia de un 3,6% en los casos con RP negativos frente a un 2,3% en los casos con RP positivos. La localización in situ es un 1% más frecuente en los casos con receptores para progesterona negativos (Gráfico 37).

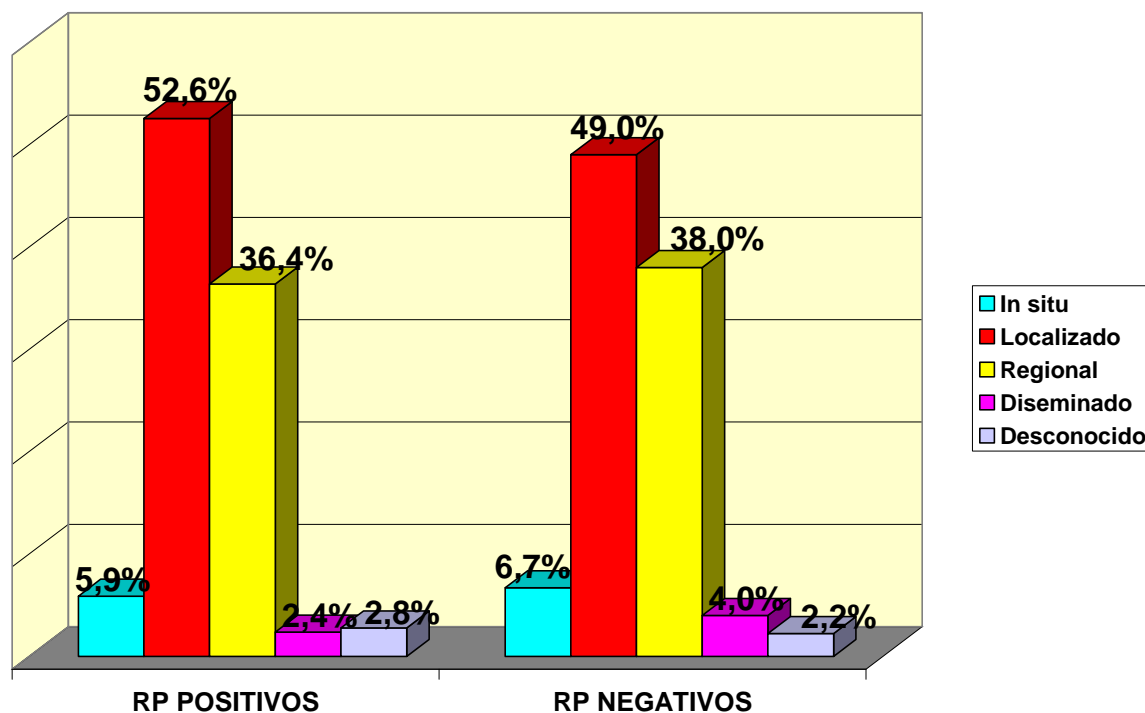


GRÁFICO 37. DISTRIBUCIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL POR RP, EN PORCENTAJES

RECEPTORES PROGESTERONA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Se ha estudiado la asociación entre los receptores progesterona y el grado de diferenciación del tumor al diagnóstico, observando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En los casos con RP positivo el grado de diferenciación más frecuente es el Grado II (diferenciación intermedia) que representa el 40,2% de los casos, mientras que en los casos con RP negativos el Grado III (poco diferenciado) es el más frecuente con un 47,7% de los casos.

El grado I (bien diferenciado) es poco frecuente en los casos con RP negativos (8,9%) y más frecuente en los que presentan RP positivos (21,2%) (Gráfico 38).

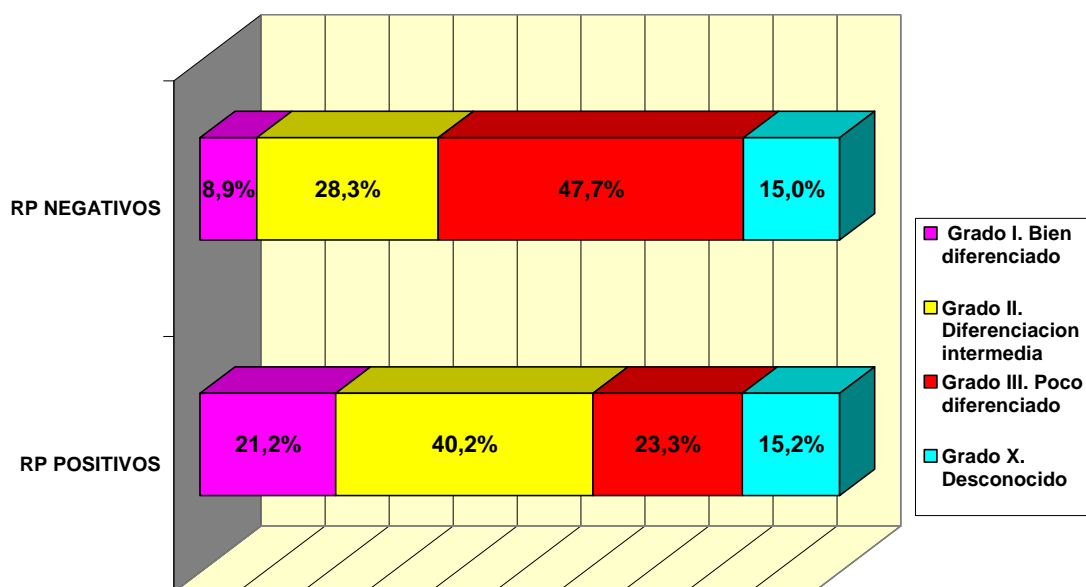


GRÁFICO 38. DISTRIBUCIÓN GRADO DE DIFERENCIACIÓN POR RP, EN PORCENTAJES

RECEPTORES PROGESTERONA Y AFECTACION GANGLIONAR

Al estudiar la asociación entre los receptores de progesterona y la afectación ganglionar hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$).

En los casos con RP positivos en el 59,3% de los casos no hay evidencia de afectación ganglionar, frente a un 56,6% de los casos con RP negativos. (Tabla 37)

TABLA 37. DISTRIBUCIÓN AFECTACIÓN GANGLIONAR POR RP

	NX ausencia requisitos para definirse	N0 no evidencia metástasis	N1 metástasis en 1 a 3 ganglios axila o mamaria interna	N2 metástasis 4 a 9 ganglios axila o en mamaria interna sin axila	N3 metástasis 10 o más ganglios axilares o infraclaviculares, o en mamaria interna y axila, o supraclaviculares	Sin información	TOTAL
RP POSITIVOS	510	5.450	2.775	350	112	1	9.198
	5,5%	59,3%	30,2%	3,8%	1,2%	0,0%	100,0%
RP NEGATIVOS	284	2.680	1.485	204	80	0	4.733
	6,0%	56,6%	31,4%	4,3%	1,7%	0,0%	100,0%
TOTAL	794	8.130	4.260	554	192	1	13.931
	5,7%	58,4%	30,6%	4,0%	1,4%	0,0%	100,0%

RECEPTORES PROGESTERONA Y METASTASIS A DISTANCIA

Al estudiar la asociación de estas dos variables observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Estas diferencias probablemente sean debidas a que en los casos con RP negativos un 4% presenta metástasis mientras que en los casos con RP positivos solo un 2,4% las presentan (Tabla 38).

TABLA 38. DISTRIBUCIÓN METÁSTASIS POR RP

	Mx ausencia requisitos	M0 no evidencia metástasis	M1 evidencia metástasis	TOTAL
RP POSITIVOS	286	8695	217	9198
	3,10%	94,50%	2,40%	100,00%
RP NEGATIVOS	120	4424	189	4733
	2,50%	93,50%	4,00%	100,00%
TOTAL	406	13119	406	13931
	2,90%	94,20%	2,90%	100,00%

RECEPTORES PROGESTERONA Y ESTADIO DEL TUMOR

La asociación entre la presencia o ausencia de receptores de progesterona y el estadio del tumor es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

El Estadio I es más frecuente en las mujeres con RP positivo (38% de los casos) que en las mujeres con RP negativo (30% de los casos). Los estadios más avanzados del tumor son más frecuentes en las mujeres con RP negativos (Gráfico 39).

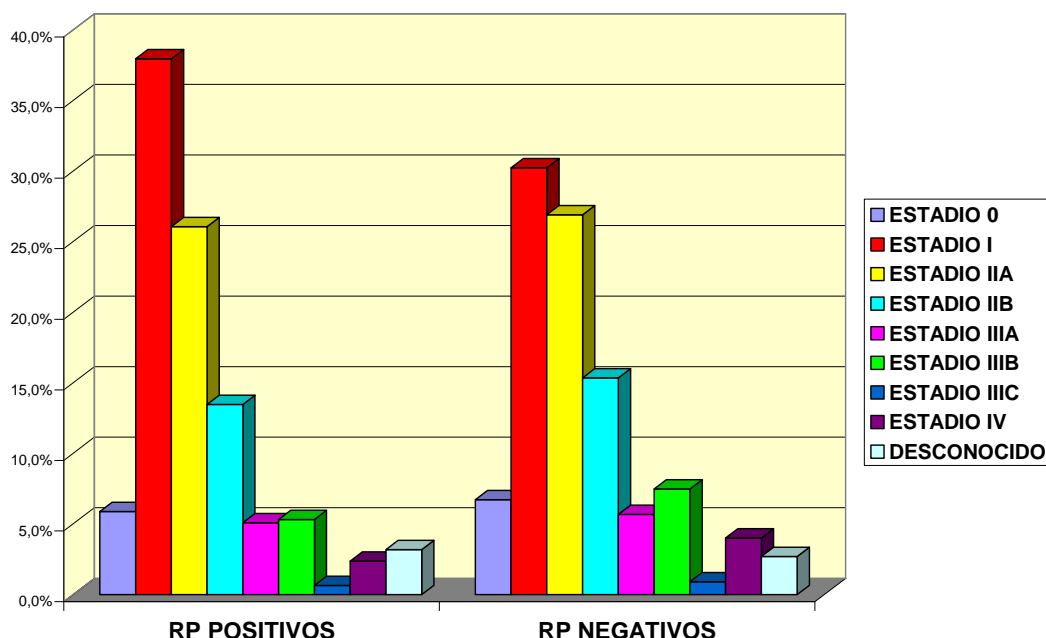


GRÁFICO 39. DISTRIBUCIÓN ESTADIO DEL TUMOR POR RP, EN PORCENTAJES

ECEPTORES PROGESTERONA Y TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

Existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la presencia o ausencia de RP y el tamaño del tumor.

Las mujeres que han presentado RP positivo tienen con más frecuencia (53,3%) un tumor menor de 2cm, mientras que en las mujeres con RP negativos el 42,4% presentan un tumor menor de 2cm y el 35,2% un tumor mayor de 2cm y menor de 5cm (Tabla 39).

TABLA 39. DISTRIBUCIÓN TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR POR RP

	pTX ausencia requisitos para definirse	pTIS carcinoma in situ	pT1 Tumor menor 2 cm.	pT2 tumor mayor 2 cm. y menor 5 cm.	pT3 tumor mayor 5 cm.	pT4 cualquier tamaño con extensión directa	TOTAL
RP POSITIVOS	231	544	4.901	2.716	346	460	9.198
	2,5%	5,9%	53,3%	29,5%	3,8%	5,0%	100,0%
RP NEGATIVOS	123	318	2.008	1.666	255	363	4.733
	2,6%	6,7%	42,4%	35,2%	5,4%	7,7%	100,0%
TOTAL	354	862	6.909	4.382	601	823	13.931
	2,5%	6,2%	49,6%	31,5%	4,3%	5,9%	100,0%

RECEPTORES PROGESTERONA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los receptores de progesterona y la demora en el tratamiento ($p = 0.026$).

El 29,5% de los casos con receptores de progesterona negativos reciben tratamiento antes de los 40 días desde el diagnóstico, mientras que en los casos con receptores positivos solo un 27,7 % lo reciben antes de 40 días.

TABLA 40. DISTRIBUCIÓN DEMORA EN EL TRATAMIENTO POR RP

	< 40 días	> = 40 días	total
RP POSITIVOS	2532	6609	9141
	27,70%	72,30%	100,00%
RP NEGATIVOS	1390	3315	4705
	29,50%	70,50%	100,00%
TOTAL	3922	9924	13846
	28,30%	71,70%	100,00%

RECEPTORES PROGESTERONA Y TRATAMIENTO

Al estudiar la asociación entre la secuencia de tratamientos recibidos y los receptores de progesterona observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En las pacientes que presentan RP positivos los tratamientos más frecuentemente recibidos son cirugía - quimioterapia - radioterapia - hormonoterapia (15,3%) y cirugía- radioterapia - hormonoterapia (11,8%); mientras que en las mujeres con RP negativos los tratamientos más frecuentes son cirugía – quimioterapia – radioterapia (20,6%) y cirugía más quimioterapia (11,2%) (Tabla 41).

TABLA 41. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS POR RP

	RP POSITIVOS	RP NEGATIVOS
solo cirugía	5,20%	7,40%
solo hormonoterapia	1,10%	0,70%
solo quimioterapia	0,80%	1,60%
cirugía más cirugía	1,10%	1,80%
cirugía más radioterapia	3,30%	3,50%
cirugía más quimioterapia	5,50%	11,20%
cirugía más hormonoterapia	10,10%	5,90%
cirugía más desconocido	1,10%	2,10%
cirugía más cirugía más quimioterapia	1,80%	2,80%
cirugía más cirugía más hormonoterapia	3,10%	2,00%
cirugía más radioterapia más quimioterapia	1,50%	1,80%
cirugía más radioterapia más hormonoterapia	11,80%	6,40%
cirugía más radioterapia más desconocidos	1,20%	2,20%
cirugía más quimioterapia más radioterapia	8,60%	20,60%
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia	7,20%	3,30%
cirugía más quimioterapia más desconocido	1,60%	3,40%
cirugía más hormonoterapia más radioterapia	8,00%	3,90%
cirugía más hormonoterapia más desconocido	4,40%	2,20%
quimioterapia más cirugía más quimioterapia	0,90%	2,10%
cirugía más cirugía más quimioterapia más radioterapia	1,90%	2,00%
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia más radioterapia	2,10%	1,20%
quimioterapia más cirugía más quimioterapia más radioterapia	2,50%	4,70%
cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia	15,30%	7,20%
TOTAL	100,00%	100,00%

En relación con el tratamiento quirúrgico (técnica quirúrgica) realizado y los receptores de progesterona también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

La tumorectomía con vaciamiento ganglionar es la técnica quirúrgica más frecuentemente realizada tanto en mujeres con RP positivos (36%) como en mujeres con RP negativos (34%).

La mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar ha sido realizada con más frecuencia en las mujeres con RP negativos (24,4%) y también la mastectomía radical (14,8% de los casos) (Tabla 42).

TABLA 42. DISTRIBUCIÓN TIPO DE CIRUGÍA POR RP

	RP POSITIVOS	RP NEGATIVOS
tumorectomía con vaciamiento ganglionar	36,20%	33,90%
tumorectomía sin vaciamiento ganglionar	13,60%	12,60%
tumorectomía sin información ganglionar	0,40%	0,30%
cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar	11,80%	9,80%
cuadrantectomía sin vaciamiento ganglionar	0,80%	0,60%
cuadrantectomía sin información ganglionar	0,10%	0,00%
mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar	22,10%	24,40%
mastectomía simple/subcutánea sin vaciamiento ganglionar	2,50%	2,90%
mastectomía simple/subcutánea sin información ganglionar	0,30%	0,60%
mastectomía radical	12,20%	14,80%
TOTAL	100,00%	100,00%

Como podemos observar (gráfico 40) en las mujeres con RP positivos la cirugía conservadora es bastante más frecuente que la cirugía no conservadora (62,8% de los casos vs 37,2% de los casos); mientras que en las mujeres con RP negativos existe un aumento de la cirugía no conservadora que hace las diferencias sean bastante menores, 57,2% de los casos reciben cirugía conservadora y 42,8% de los casos cirugía no conservadora. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

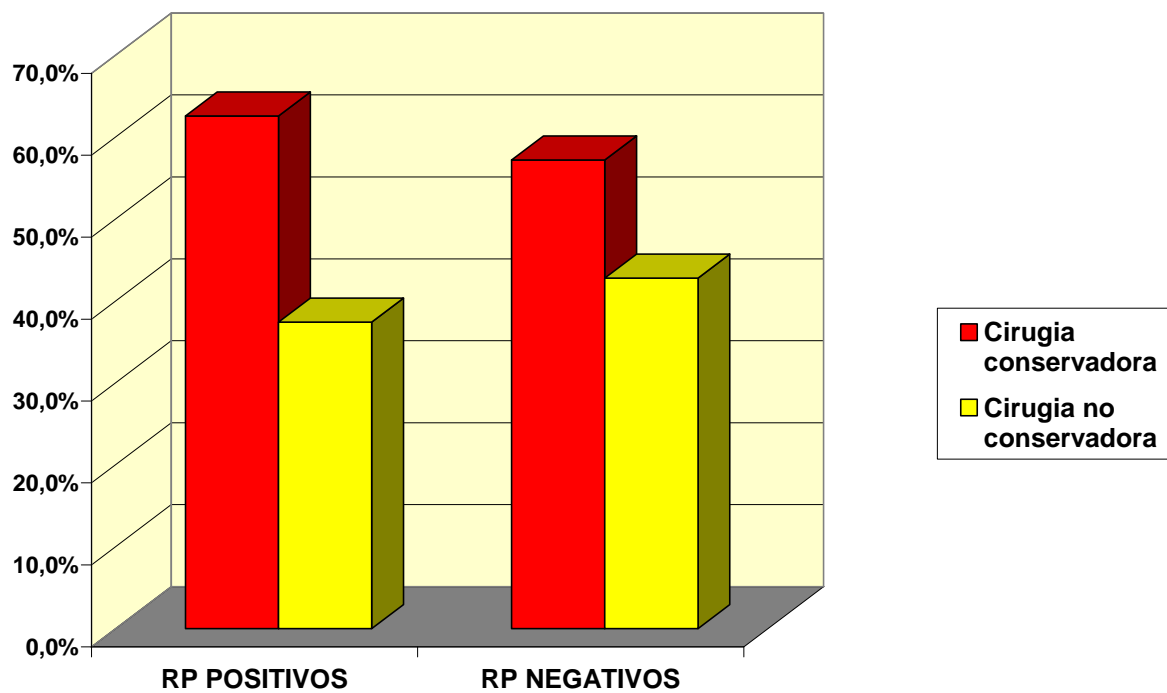


GRÁFICO 40. DISTRIBUCIÓN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR/NO CONSERVADOR POR RP, EN PORCENTAJES

CAUSA DE MUERTE Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

En una primera parte se describirán todas las causas de muerte y su asociación con otras variables mientras que, para la realización posterior del estudio de supervivencia se tendrá en cuenta la muerte debida la progresión tumoral (Supervivencia específica).

CAUSA DE MUERTE

Durante el periodo de estudio se han mantenido vivas 10.805 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, han fallecido 989 por progresión del tumor, 32 por complicaciones clínicas, 5 por la toxicidad intrínseca del tratamiento, 86 han fallecido por causas no relacionadas con la neoplasia, y carecemos de información de 4.192 mujeres.

Considerando el volumen total de enfermas, estamos convencidos de no influir en los resultados de supervivencia de las pacientes, el prescindir a la hora del análisis de 4192.

La tasa de mortalidad encontrada en nuestra población, no contabilizando las 86 pacientes fallecidas por causas ajenas a la tumoración ha sido del 8.6%

De acuerdo con la reflexión anterior la población quedaría como se especifica en la tabla 43.

TABLA 43. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE

	Frecuencia	Porcentaje
vivo	10805	90,7
progresión tumoral	989	8,3
complicaciones clínicas	32	0,3
toxicidad postratamiento	5	0
no relacionada con el tumor	86	0,7
Total	11917	100

MORTALIDAD

La mortalidad por progresión tumoral en el cáncer de mama a lo largo del período del estudio disminuye progresivamente a si como la mortalidad por otras causas. (Gráfico 41)

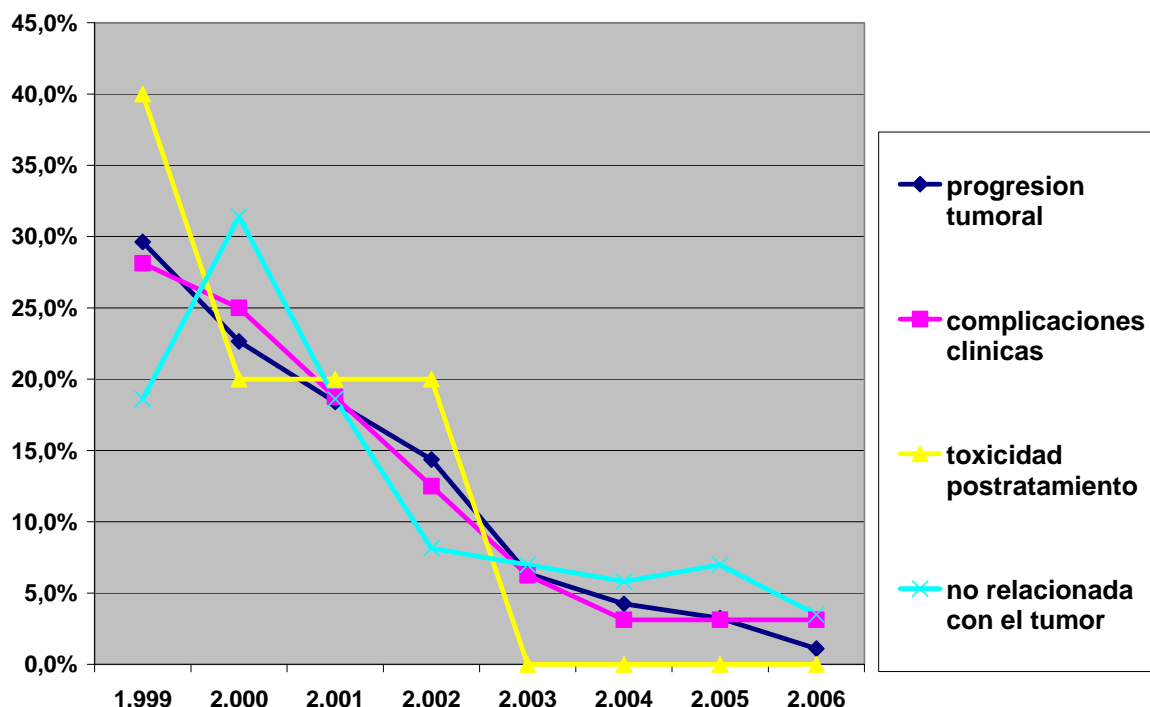


GRÁFICO 41. MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA A LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO

En relación con el status vital de nuestra población a lo largo del periodo de estudio vemos que la mortalidad total disminuye progresivamente (Gráfico 42).

La disminución del numero de vivos en el año 2003 se corresponde con una disminución en el numero de casos registrados de cancer de mama en es año.

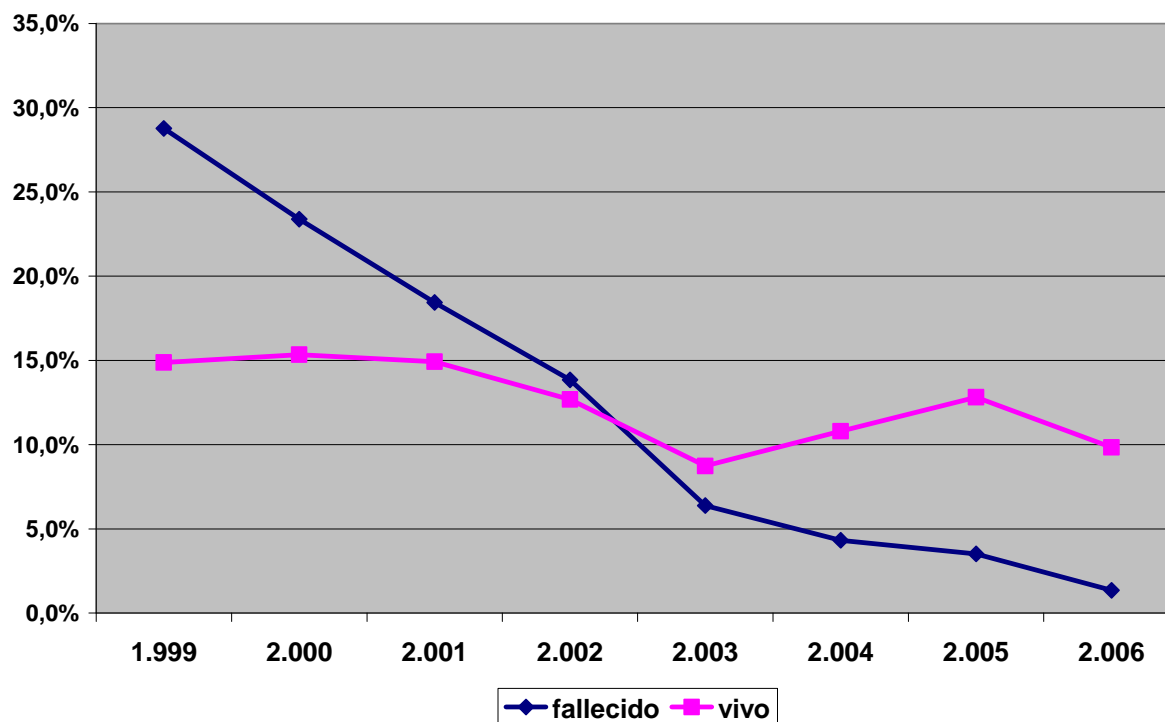


GRÁFICO 42. ESTATUS VITAL DE NUESTRA POBLACIÓN A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO

CAUSA DE MUERTE Y EDAD

La edad menor de fallecimiento es un caso con 22 años por progresión tumoral. Esta mujer presentaba un carcinoma ductal infiltrante (Ca. Invasivo de pronóstico malo) en Estadio IIA al diagnóstico.

Existe un incremento en el número de muertes por cáncer de mama con la edad hasta los 79 años. Observándose el mayor número de fallecimientos en el grupo etario de 70-79 años con 232 casos (el 23,5% del total de fallecidos por causa del tumor).

A partir de los 80 años el número de muertes por cáncer de mama disminuye a 160 casos que suponen el 16,2% del total de fallecidos por progresión tumoral, frecuencia muy similar a la del grupo etario de 50-59 años con 168 fallecidos (17%). Las diferencias encontradas entre la causa de muerte y la edad agrupada según la clasificación NCDB es estadísticamente significativa ($p < 0,000$). (Tabla 44)

TABLA 44. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE POR GRUPOS DE EDAD NCDB

	15-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	=>80	TOTAL
vivo	99	757	2.544	2.824	2.295	1.657	629	10.805
	0,9%	7,0%	23,5%	26,1%	21,2%	15,3%	5,8%	100,0%
progresión tumoral	9	85	132	168	203	232	160	989
	0,9%	8,6%	13,3%	17,0%	20,5%	23,5%	16,2%	100,0%
complicaciones clínicas	0	1	3	2	6	9	11	32
	0,0%	3,1%	9,4%	6,3%	18,8%	28,1%	34,4%	100,0%
toxicidad postratamiento	0	0	0	0	3	2	0	5
	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	60,0%	40,0%	0,0%	100,0%
no relacionada con el tumor	1	2	4	11	12	17	39	86
	1,2%	2,3%	4,7%	12,8%	14,0%	19,8%	45,3%	100,0%
TOTAL	109	845	2.683	3.005	2.519	1.917	839	11.917
	0,9%	7,1%	22,5%	25,2%	21,1%	16,1%	7,0%	100,0%

La distribución de las causas de muerte en los grupos de edad establecidos en nuestro estudio podemos observarla en la tabla 45.

De un total de 954 mujeres < de 40 años (9,9%) fallecen por progresión tumoral, frecuencia muy similar a las de las mujeres de 50 años o más que de un total de 8280 fallecen 763 (9,2%). El grupo de mujeres de 40 – 49 años son las que menor frecuencia de muerte por progresión tumoral presentan, de un total de 2683 mujeres fallecen 132 lo que supone un 4,9%. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p<0,001$).

TABLA 45. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE POR GRUPOS DE EDAD

		<40 años	40-49 años	=>50 años	TOTAL
vivo	Recuento	856	2.544	7.405	10.805
	% de cdexitus	7,9%	23,5%	68,5%	100,0%
	% de grupos edad	89,7%	94,8%	89,4%	90,7%
progresión tumoral	Recuento	94	132	763	989
	% de cdexitus	9,5%	13,3%	77,1%	100,0%
	% de grupos edad	9,9%	4,9%	9,2%	8,3%
complicaciones clínicas	Recuento	1	3	28	32
	% de cdexitus	3,1%	9,4%	87,5%	100,0%
	% de grupos edad	0,1%	0,1%	0,3%	0,3%
toxicidad postratamiento	Recuento	0	0	5	5
	% de cdexitus	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% de grupos edad	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
no relacionada con el tumor	Recuento	3	4	79	86
	% de cdexitus	3,5%	4,7%	91,9%	100,0%
	% de grupos edad	0,3%	0,1%	1,0%	0,7%
TOTAL	Recuento	954	2.683	8.280	11.917
	% de cdexitus	8,0%	22,5%	69,5%	100,0%
	% de grupos edad	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

En los tres grupos de edad más del 89% de las mujeres están vivas al finalizar el estudio (Gráfico 43).

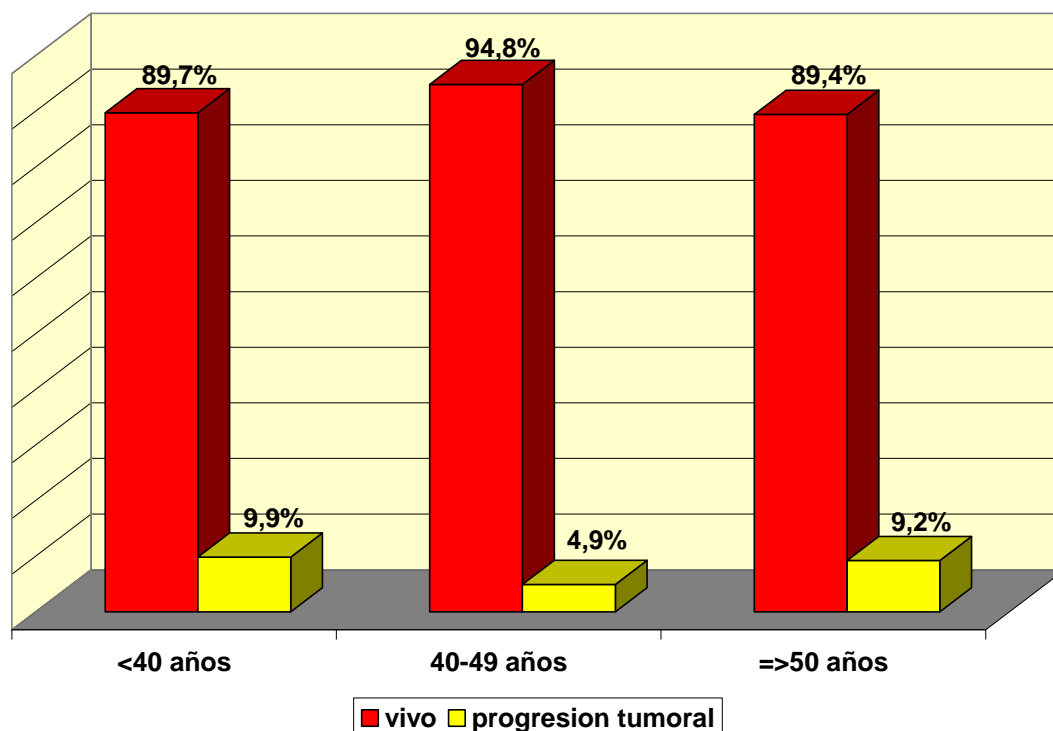


GRÁFICO 43. MUERTE POR PROGRESIÓN TUMORAL VS. VIVO POR GRUPOS DE EDAD, EN PORCENTAJES

CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL

La mayoría de las enfermas que permanecían vivas habían tenido el estadiaje de localizado (51.1%), seguido de regional (33.3%) y aportando los estadiajes de in situ y diseminado el 11.3 % y el 1.5% respectivamente. Del total de las mujeres fallecidas por progresión del tumor (989), quien marca la diferencia es la extensión regional aportando el 51% de los casos (508 mujeres).

Referimos ahora la causa de muerte debida a progresión del tumor. De los 1220 tumores in situ, el 98% permanecían vivas, igual sucedía con la extensión localizada, de un total de 5525 el 95.5% permanecían vivas; al entrar en los estadiajes regional y diseminado la proporción de mujeres que permanecen vivas disminuye (86.5 y 45.6%). La muerte achacable a complicaciones clínicas presenta un predominio en los estadiajes localizados y regional (Tabla 46).

Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

TABLA 46. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE POR EXTENSIÓN TUMORAL

		In situ	Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	Total
vivo	% de causa muerte	11,30%	51,10%	33,30%	1,50%	2,70%	100,00%
	% extension tumoral	98,10%	95,50%	86,50%	45,60%	82,00%	90,70%
progresión tumoral	% de causa muerte	1,70%	23,00%	51,40%	19,30%	4,70%	100,00%
	% extension tumoral	1,40%	3,90%	12,20%	52,50%	13,00%	8,30%
complicaciones clínicas	% de causa muerte	0,00%	34,40%	40,60%	12,50%	12,50%	100,00%
	% extension tumoral	0,00%	0,20%	0,30%	1,10%	1,10%	0,30%
toxicidad postratamiento	% de causa muerte	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
	% extension tumoral	0,00%	0,00%	0,10%	0,00%	0,00%	0,00%
no relacionada con el tumor	% de causa muerte	8,10%	29,10%	43,00%	3,50%	16,30%	100,00%
	% extension tumoral	0,60%	0,40%	0,90%	0,80%	3,90%	0,70%
Total	% de causa muerte	10,40%	48,60%	35,00%	3,10%	3,00%	100,00%
	% extension tumoral	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGIA

CARCINOMAS IN SITU

En relación con la causa de muerte en los carcinomas in situ, de las 116 mujeres que presentan un carcinoma lobular in situ solo fallece una y es por progresión tumoral; en las mujeres con carcinoma ductal in situ, de un total de 1154, al finalizar el estudio permanecen vivas 1130, fallecen por progresión tumoral 16 casos, por complicaciones clínicas 1 caso y por otras causas no relacionadas con el tumor 7 casos. Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas ($p=0,7$).

CARCINOMAS INVASIVOS

Al finalizar el estudio 1077 mujeres con carcinoma invasivo de mama han fallecido, de ellas 863 (80%) presentaban un carcinoma invasivo con pronóstico malo. El comportamiento en relación con el estado vital, al finalizar el estudio, de los diferentes grupos de carcinomas invasivos, podemos verlo en la tabla 47.

Destacar que en los carcinomas invasivos con pronóstico malo aunque son el 80% del total de las fallecidas, la mortalidad en este grupo es solo del 10%. La mortalidad es mayor en el grupo de carcinomas invasivos con pronóstico intermedio (26,8%).

TABLA 47. DISTRIBUCIÓN STATUS VITAL POR CARCINOMAS INVASIVOS

		Ca invasivo pronostico excelente	Ca invasivo pronostico bueno	Ca invasivo pronostico intermedio	Ca invasivo pronostico malo	Ca invasivo sin especificar	Total
fallecido	recuento	24	100	52	863	38	1077
	% status vital	2,20%	9,30%	4,80%	80,10%	3,50%	100,00%
	% carcinomas invasivos	6,00%	8,70%	26,80%	9,90%	30,90%	10,20%
vivo	recuento	376	1046	142	7847	85	9496
	% status vital	4,00%	11,00%	1,50%	82,60%	0,90%	100,00%
	% carcinomas invasivos	94,00%	91,30%	73,20%	90,10%	69,10%	89,80%
total	recuento	400	1146	194	8710	123	10573
	% status vital	3,80%	10,80%	1,80%	82,40%	1,20%	100,00%
	% carcinomas invasivos	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Las causas de muerte por progresión tumoral en los diferentes grupos de carcinomas invasivos de mama se han comportado de la siguiente manera:

En los carcinomas invasivos con pronóstico excelente, 376 casos permanecen vivos y 21 fallecen por progresión tumoral; en los de pronostico bueno 1046 se mantienen vivas y mueren por progresión tumoral 91; en los carcinomas con pronostico intermedio 142 casos están vivos al finalizar el estudio y 50 fallecen por progresión tumoral; en los de pronostico malo 7847 mujeres viven y 769 mueren por progresión tumoral y en los carcinomas invasivos sin especificar 85 casos viven y 33 caso fallecen por progresión del tumor (Gráfico 44).

Las diferencias observadas en las causas de muerte y los diferentes tipos de carcinomas invasivos han sido estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

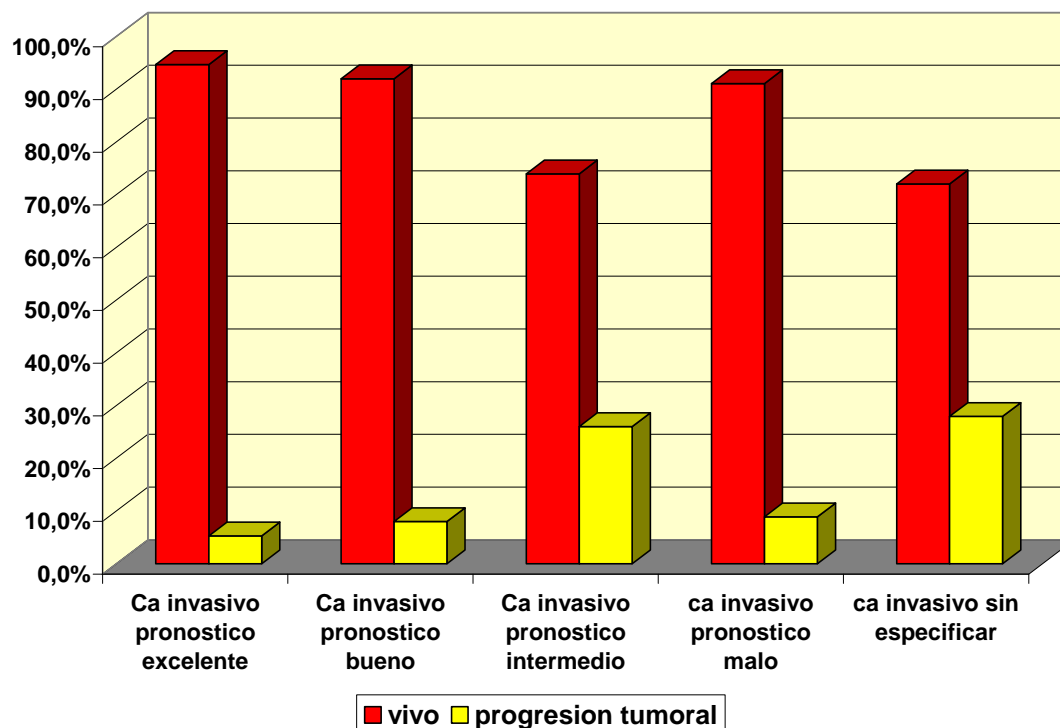


GRÁFICO 44. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS. VIVO POR GRUPOS CARCINOMAS INVASIVOS, EN PORCENTAJES

CAUSA DE MUERTE Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

En la tabla 48 se observa con toda claridad como la localización del tumor en el cuadrante supero-externo domina sobre el resto de las localizaciones anatómicas de la mama.

En este sentido han tenido esta localización el 47.2% de las pacientes vivas, el 44.8% de las mujeres que han fallecido como consecuencia de la progresión del tumor y el 56.3% de las mueren por complicaciones clínicas.

En otro orden de cosas merece la pena comentar las diferencias encontradas en el cuadrante inferior interno en las pacientes que permanecen vivas suponen el 6.9% vs las fallecidas por progresión tumoral 9.8%

Las diferencias encontradas no se han debido al azar ($p < 0.001$)

TABLA 48. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE POR LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

		pezón y porción central de la mama	cuadrante superior interno	cuadrante inferior interno	cuadrante superior externo	cuadrante inferior interno	prolongación axilar	sitios contiguos	Total
vivo	Recuento	844	1143	811	5098	743	82	2084	10805
	% causa muerte	7,80%	10,60%	7,50%	47,20%	6,90%	0,80%	19,30%	100,00%
	% localización tumoral	88,50%	91,50%	92,40%	90,90%	87,60%	94,30%	90,90%	90,70%
progresión tumoral	Recuento	97	97	59	443	97	5	191	989
	% causa muerte	9,80%	9,80%	6,00%	44,80%	9,80%	0,50%	19,30%	100,00%
	% localización tumoral	10,20%	7,80%	6,70%	7,90%	11,40%	5,70%	8,30%	8,30%
complicaciones clínicas	Recuento	5	3	0	18	1	0	5	32
	% causa muerte	15,60%	9,40%	0,00%	56,30%	3,10%	0,00%	15,60%	100,00%
	% localización tumoral	0,50%	0,20%	0,00%	0,30%	0,10%	0,00%	0,20%	0,30%

CAUSA DE MUERTE Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Las mujeres con un tumor grado I sobreviven el 95,2% frente a las mujeres con un grado III que sobreviven el 85,2%. No se han detectado fallecimiento en el grado IV. (Tabla 49)

El grado III se ha presentado más habitualmente entre las enfermas fallecidas a consecuencia de progresión tumoral (45.7%). (Gráfico 45)

TABLA 49. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS. VIVO, POR GRADO DE DIFERENCIACIÓN

		Grado I. Bien diferenciado	Grado II. Diferenciación intermedia	Grado III. Poco diferenciado	Grado IV. Indiferenciado Anaplasico	Grado X. Desconocido	TOTAL
vivo	Recuento	1.791	3.736	2.862	11	2.405	10.805
	% de causa muerte	16,6%	34,6%	26,5%	0,1%	22,3%	100,0%
	% de Grado diferenciación	95,2%	93,3%	85,2%	100,0%	90,4%	90,7%
progresión tumoral	Recuento	77	236	452	0	224	989
	% de causa muerte	7,8%	23,9%	45,7%	0,0%	22,6%	100,0%
	% de Grado diferenciación	4,1%	5,9%	13,5%	0,0%	8,4%	8,3%

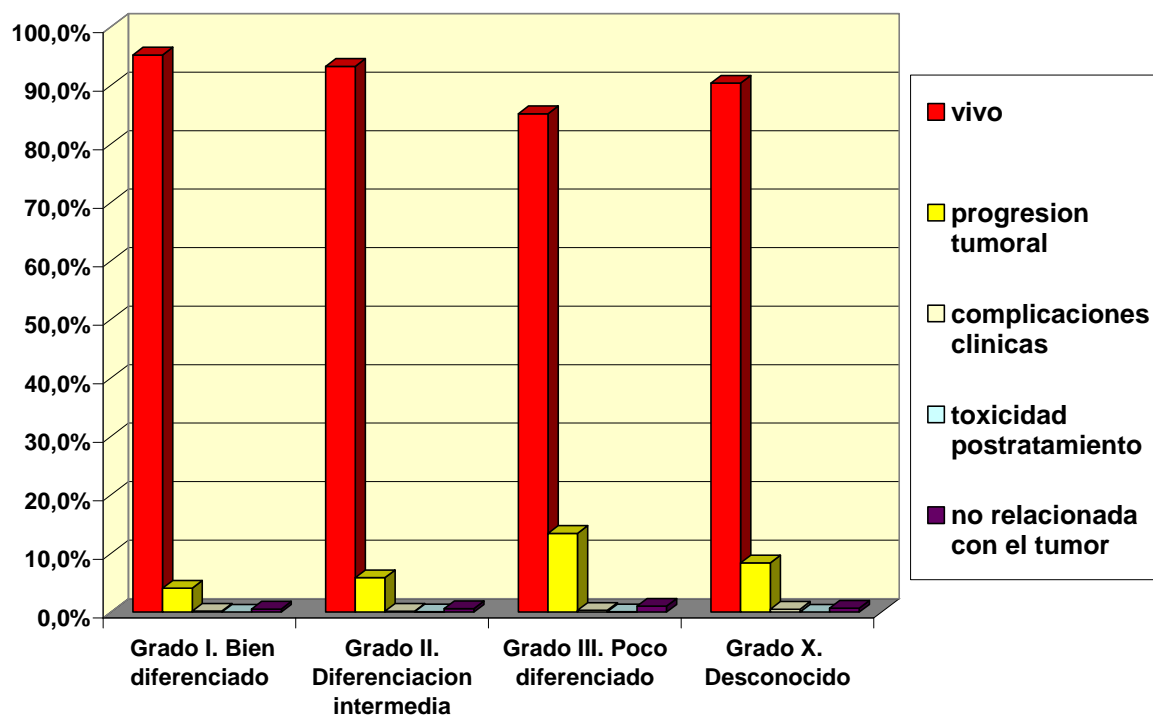


GRÁFICO 45. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE POR GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL TUMOR, EN PORCENTAJES

CAUSA DE MUERTE Y AFECTACIÓN GANGLIONAR

De las 10805 mujeres que permanecen vivas al finalizar el estudio, 3420 presentan afectación ganglionar (32,1%), siendo la afectación más frecuente N1 (27,7%). (Tabla 50)

Por el contrario de las mujeres fallecidas por progresión tumoral más del 50% presentan afectación ganglionar.

Las mujeres con ausencia de requisitos para definirse la afectación ganglionar son las que más fallecen por progresión tumoral (23,3%). (Gráfico 46)

Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$)

TABLA 50. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS VIVO POR AFECTACIÓN GANGLIONAR

		NX ausencia requisitos para definirse	N0 no evidencia metástasis	N1 metástasis en 1 a 3 ganglios axila o mamaria interna	N2 metástasis 4 a 9 ganglios axila o en mamaria interna sin axila	N3 metástasis 10 o más axilares o en infraclaviculares, o en mamaria interna y axila, o supraclaviculares	sin información	Total
vivo	Recuento	617	6720	2988	319	113	48	10805
	% de causa muerte	5,70%	62,20%	27,70%	3,00%	1,00%	0,40%	100,00%
	% de Ganglios	73,10%	95,70%	86,00%	81,60%	89,00%	87,30%	90,70%
progresión tumoral	Recuento	197	261	448	63	14	6	989
	% de causa muerte	19,90%	26,40%	45,30%	6,40%	1,40%	0,60%	100,00%
	% de Ganglios	23,30%	3,70%	12,90%	16,10%	11,00%	10,90%	8,30%
complicaciones clínicas	Recuento	10	10	9	3	0	0	32
	% de causa muerte	31,30%	31,30%	28,10%	9,40%	0,00%	0,00%	100,00%
	% de Ganglios	1,20%	0,10%	0,30%	0,80%	0,00%	0,00%	0,30%

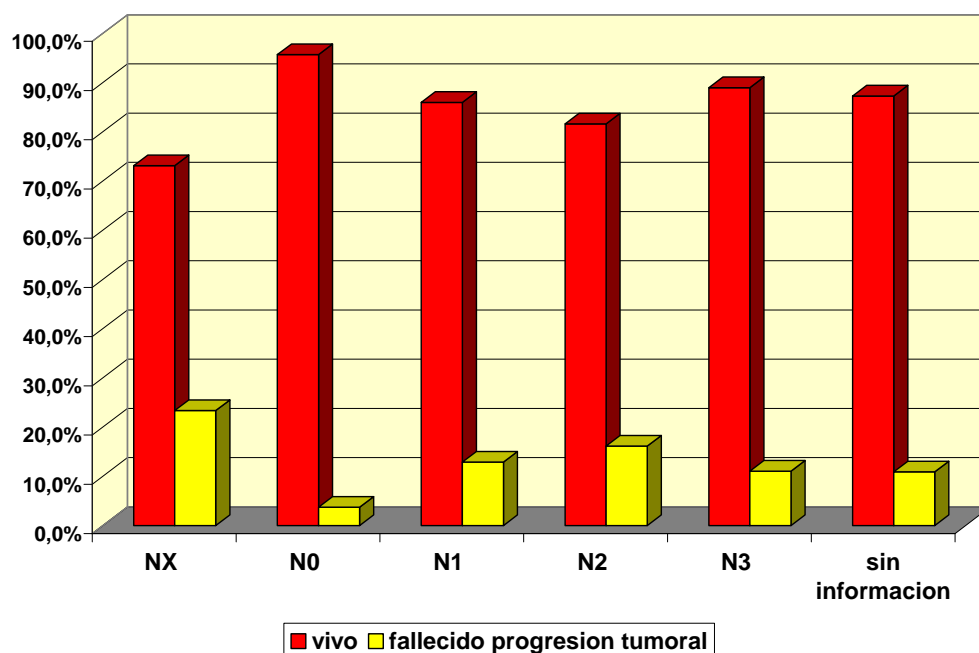


GRÁFICO 46. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS VIVO POR GRADO DE AFECTACIÓN GANGLIONAR, EN PORCENTAJES

CAUSA DE MUERTE Y METÁSTASIS A DISTANCIA

De las mujeres que llegan vivas al final de periodo de estudio, el 94.4% no han padecido metástasis. En sentido opuesto las pacientes que han fallecido a consecuencia de la progresión del tumor el 19.3% si desarrollaron metástasis. (Tabla 51)

De un total de 357 pacientes con metástasis, 191 (53.5%) fallecieron por progresión tumoral. Las diferencias encontradas no se han debido al azar ($p < 0.001$)

TABLA 51. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS. VIVO POR AFECTACIÓN METASTÁSICA

		Mx ausencia requisitos	M0 no evidencia metástasis	M1 evidencia metástasis	Total
vivo	Recuento	435	10204	166	10805
	% de causa muerte	4,00%	94,40%	1,50%	100,00%
	% de metástasis	87,70%	93,30%	46,50%	91,60%
progresión tumoral	Recuento	61	737	191	989
	% de causa muerte	6,20%	74,50%	19,30%	100,00%
	% de metástasis	12,30%	6,70%	53,50%	8,40%
total	Recuento	496	10941	357	11794
	% de causa muerte	4,20%	92,80%	3,00%	100,00%
	% de metástasis	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

CAUSA DE MUERTE Y TAMAÑO PATOLOGICO DEL TUMOR

Como podemos observar, en la tabla 52, cuanto mayor es el tamaño patológico del tumor mayor es la frecuencia de muerte por progresión tumoral (1,4% TIS vs 31,1% T4). Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Destacar que de las mujeres que permanecen vivas al finalizar el estudio casi la mitad (48%) tenían un tumor menor de 2cm.

TABLA 52. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS VIVO POR TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

		pTX ausencia requisitos para definirse	pTIS carcinoma in situ	pT1 Tumor menos 2 cm	pT2 tumor mayor 2 cm y menor 5 cm	pT3 tumor mayor 5 cm	pT4 cualquier tamaño con extensión directa	Sin información	Total
vivo	Recuento	359	1221	5162	3137	393	487	46	10805
	% de causa muerte	3,30%	11,30%	47,80%	29,00%	3,60%	4,50%	0,40%	100,00%
	% de Tamaño tumor	79,10%	98,60%	96,40%	89,70%	80,00%	68,90%	88,50%	91,60%
progresión tumoral	Recuento	95	17	194	359	98	220	6	989
	% de causa muerte	9,60%	1,70%	19,60%	36,30%	9,90%	22,20%	0,60%	100,00%
	% de Tamaño tumor	20,90%	1,40%	3,60%	10,30%	20,00%	31,10%	11,50%	8,40%
total	Recuento	454	1238	5356	3496	491	707	52	11794
	% de causa muerte	3,80%	10,50%	45,40%	29,60%	4,20%	6,00%	0,40%	100,00%
	% de Tamaño tumor	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

CAUSA DE MUERTE Y ESTADIO DEL TUMOR

Al igual que ocurría con el tamaño del tumor, cuanto mayor es el estadio tumoral mayor es la frecuencia de mujeres que fallecen por progresión tumoral. El estadio IIIC se ha comportado de manera excepcional, de 76 mujeres en este estadio solo 3 fallecen por progresión tumoral. (Gráfico 47)

Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

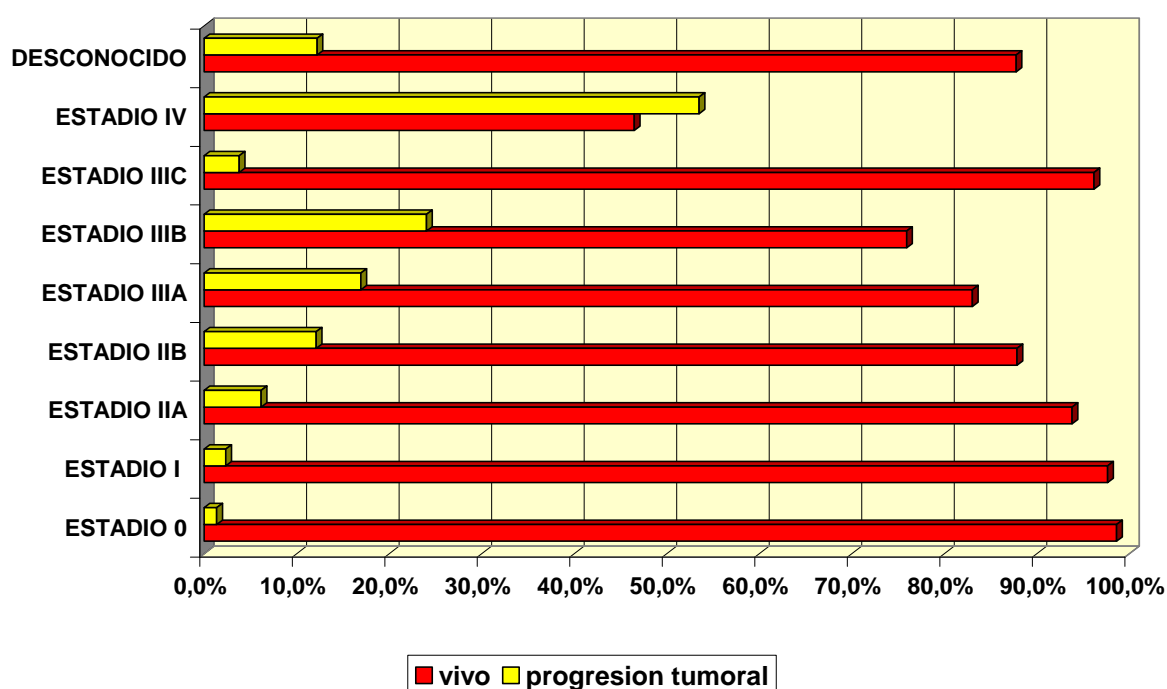


GRÁFICO 47. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS VIVO ESTADIO DEL TUMOR, EN PORCENTAJES

CAUSA DE MUERTE Y RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Presentaron receptores estrogénicos positivos 7965 mujeres, de ellas, al finalizar el estudio el 93% permanecían vivas, mientras que de las 2233 mujeres con receptores estrogénicos negativos estaban vivas al finalizar el estudio el 84%.

Sólo un 6.1% de las mujeres con receptores estrogénicos positivos habían fallecido a consecuencia de la progresión del tumor frente al 14,9% de las mujeres con receptores negativos. (Gráfico 48)

Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

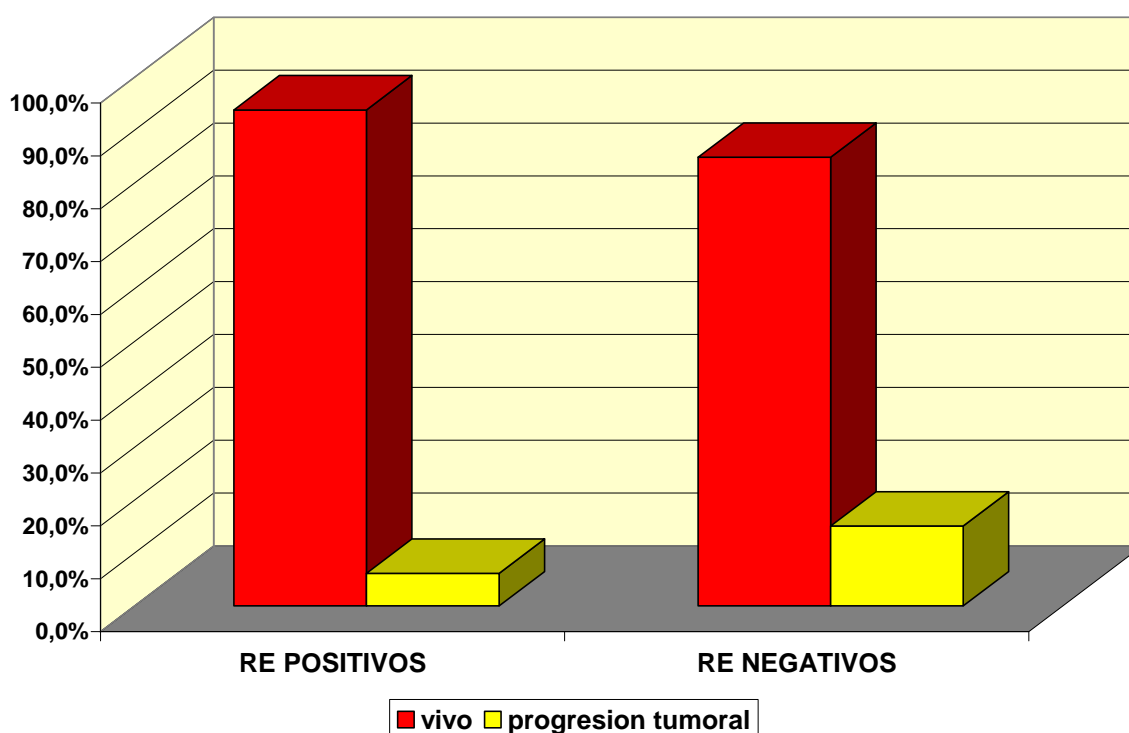


GRÁFICO 48. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS VIVO POR RECEPTORES ESTROGÉNICOS, EN PORCENTAJES

CAUSAS DE MUERTE Y RECEPTORES DE PROGESTERONA

Los receptores de progesterona se han detectado en el 93.7% de las mujeres que no han fallecido y en el 5.6% de las fallecidas por progresión de la neoplasia. Si ahora nos referimos a la ausencia de receptores, veremos que 12.6% del total de las mujeres sin receptores han fallecido por progresión tumoral. (Gráfico 49)

Estas diferencias han sido estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

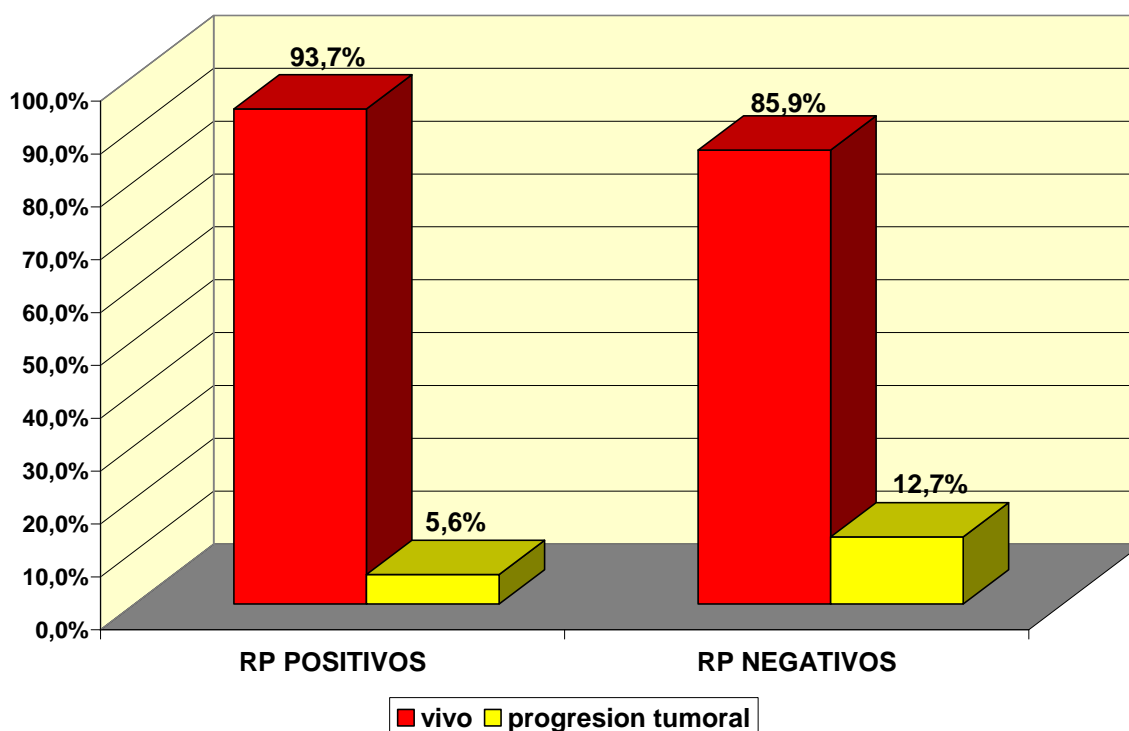


GRÁFICO 49. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS VIVO POR RECEPTORES PROGESTERONA, EN PORCENTAJES

CAUSAS DE MUERTE Y TRATAMIENTOS

En relación con el tipo de tratamiento (recibidos por al menos el 5% de las pacientes) destacamos que la cirugía como tratamiento único es el que más causas de muerte por progresión tumoral presenta (9,1% de los casos) seguido de la hormonoterapia (8,9% de los casos). De los pacientes que permanecen vivos al final del estudio el 15,4% han recibido “cirugía más quimioterapia más radioterapia” y el 13,7% “cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia”(Tabla 53). Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p<0,001$).

TABLA 53. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE POR TRATAMIENTOS

		vivo	progresión tumoral	complicaciones clínicas	toxicidad postratamiento	no relacionada con el tumor	Total
solo cirugía	% tratamientos	89,50%	9,10%	0,20%	0,00%	1,20%	100,00%
	% de causa muerte	13,20%	19,10%	14,30%	0,00%	22,80%	13,60%
cirugía más radioterapia	% tratamientos	96,50%	2,70%	0,00%	0,00%	0,80%	100,00%
	% de causa muerte	6,70%	2,70%	0,00%	0,00%	7,00%	6,40%
cirugía más quimioterapia	% tratamientos	90,90%	8,90%	0,20%	0,00%	0,00%	100,00%
	% de causa muerte	10,70%	14,90%	14,30%	0,00%	0,00%	10,90%
cirugía más hormonoterapia	% tratamientos	89,30%	8,60%	0,20%	0,00%	1,90%	100,00%
	% de causa muerte	13,00%	18,00%	14,30%	0,00%	36,80%	13,50%
cirugía más radioterapia más hormonoterapia	% tratamientos	95,00%	3,90%	0,10%	0,00%	1,00%	100,00%
	% de causa muerte	11,40%	6,70%	7,10%	0,00%	15,80%	11,10%
cirugía más quimioterapia más radioterapia	% tratamientos	90,70%	8,60%	0,40%	0,00%	0,30%	100,00%
	% de causa muerte	15,40%	20,80%	35,70%	0,00%	7,00%	15,70%
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia	% tratamientos	93,90%	5,40%	0,20%	0,20%	0,40%	100,00%
	% de causa muerte	6,80%	5,50%	7,10%	33,30%	3,50%	6,70%
cirugía más hormonoterapia más radioterapia	% tratamientos	96,60%	2,80%	0,00%	0,10%	0,40%	100,00%
	% de causa muerte	9,10%	3,80%	0,00%	33,30%	5,30%	8,80%
cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia	% tratamientos	95,60%	4,10%	0,10%	0,10%	0,10%	100,00%
	% de causa muerte	13,70%	8,40%	7,10%	33,30%	1,80%	13,30%
	recuento	7475	523	14	3	57	8072
Total	% tratamientos	92,60%	6,50%	0,20%	0,00%	0,70%	100,00%
	% de causa muerte	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

En relación con el tipo de cirugía realizado (primer tratamiento quirúrgico) y la causa de muerte se observa que de las 9517 mujeres que recibieron cirugía y permanecen vivas al finalizar el estudio, al 33,8% se les realizó una tumorectomía con vaciamiento ganglionar y al 20,3% una mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar.

Por otro lado de las 654 mujeres fallecidas por progresión tumoral y que se les realizó cirugía, en el 32,3% fue una mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar y en el 23,4% mastectomía radical. (Gráfico 50)

El tratamiento quirúrgico con mayor frecuencia de muertes por progresión tumoral ha sido la mastectomía simple/subcutánea sin información ganglionar; de un total de 57 mujeres que han sido sometidas a esta cirugía 17 han fallecido (29,8%). Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

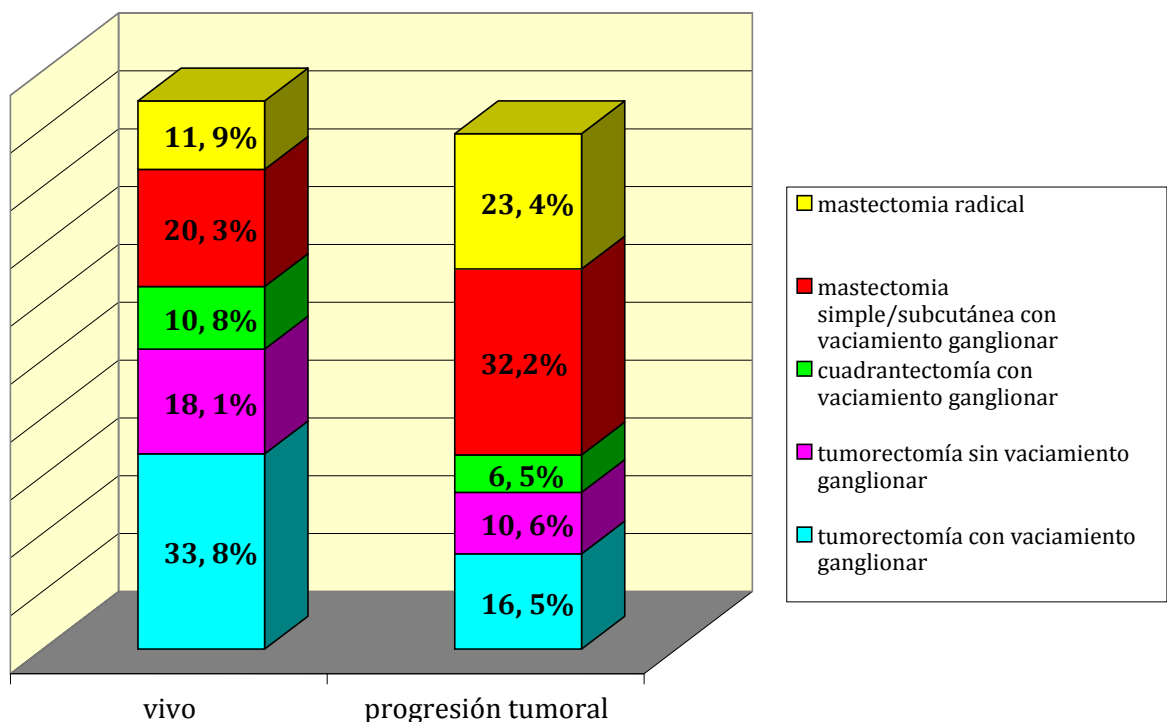


GRÁFICO 50. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS VIVO POR TIPO DE CIRUGÍA, EN PORCENTAJES

CAUSAS DE MUERTE Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Se atendieron antes de los 40 días desde diagnóstico a 3660 mujeres y con 40 días o más a 8040. En el grupo de menos de 40 días han sobrevivido el 89.7% y entre las que han tenido una demora de 40 días o más el 92.7%.

Siguiendo este punto de corte de 40 días, vemos que el 10,3% de las fallecidas por progresión del tumor de ellas se atendieron antes de los primeros 40 días y el 7.3% después de esta fecha. (Tabla 54)

Estas diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

TABLA 54. DISTRIBUCIÓN PROGRESIÓN TUMORAL VS VIVO Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

		< 40 días	> = 40 días	Total
vivo	Recuento	3284	7455	10739
	% de causa muerte	30,60%	69,40%	100,00%
	% de DEMORA	89,70%	92,70%	91,80%
progresión tumoral	Recuento	376	589	965
	% de causa muerte	39,00%	61,00%	100,00%
	% de DEMORA	10,30%	7,30%	8,20%
total	Recuento	3660	8044	11704
	% de causa muerte	31,30%	68,70%	100,00%
	% de DEMORA	100,00%	100,00%	100,00%

SUPERVIVENCIA CARCINOMAS INVASIVOS DE MAMA

Como se ha especificado en sujetos y métodos el análisis de supervivencia del cáncer de mama en nuestra población se ha realizado sobre el total de mujeres con diagnóstico de carcinoma invasivo de mama.

En la tabla 55 se puede comprobar como sobreviven al primer año el 97%, a los cinco años el 81 % y a los siete años el 73%. (Gráfico 51)

TABLA 55. TABLA DE MORTALIDAD

Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
0	10573	3289	8928,5	240	0,03	0,97	0,97
365	7044	1412	6338	245	0,04	0,96	0,94
730	5387	1292	4741	192	0,04	0,96	0,9
1095	3903	977	3414,5	180	0,05	0,95	0,85
1460	2746	901	2295,5	121	0,05	0,95	0,81
1825	1724	698	1375	64	0,05	0,95	0,77
2190	962	599	662,5	31	0,05	0,95	0,73
La mediana del tiempo de supervivencia es 2555,00							

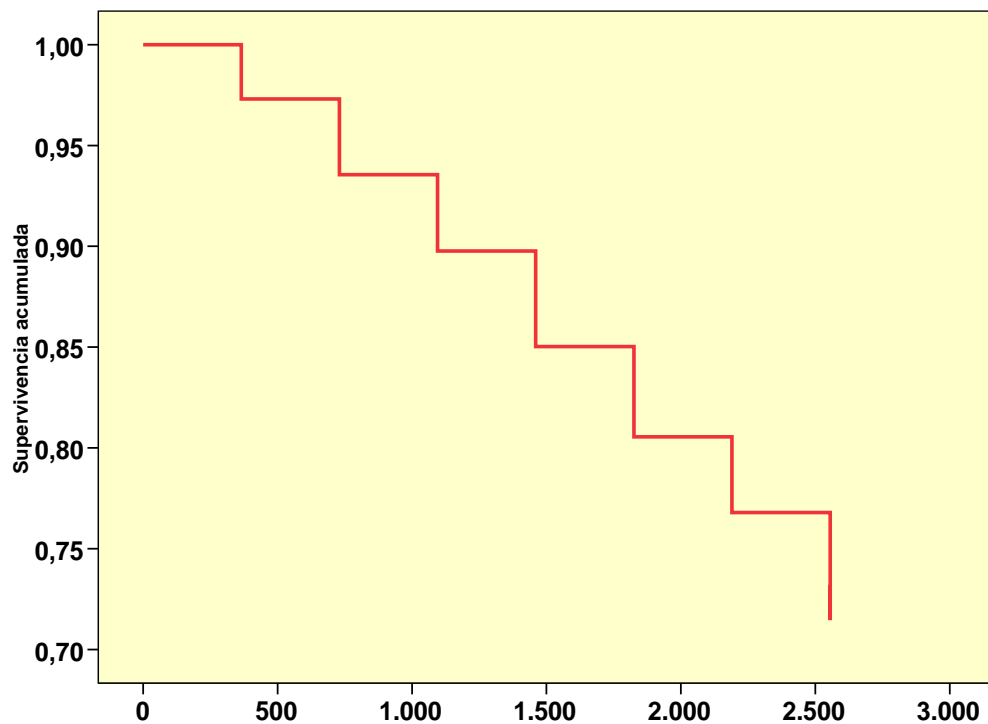


GRÁFICO 51. SUPERVIVENCIA GLOBAL

SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD

Los test estadísticos indican que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, comprobándose que la expectativa media de vida entre las mujeres de 40-49 años es mayor que en los otros dos grupos etarios. (Tabla 56)

TABLA 56. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE DAD

GRUPOS EDAD	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
<40 años	2461,038	41,999	2378,721	2543,356
40-49 años	2707,695	23,205	2662,214	2753,177
=>50 años	2557,752	18,147	2522,184	2593,32
Global	2614,352	14,721	2585,499	2643,204

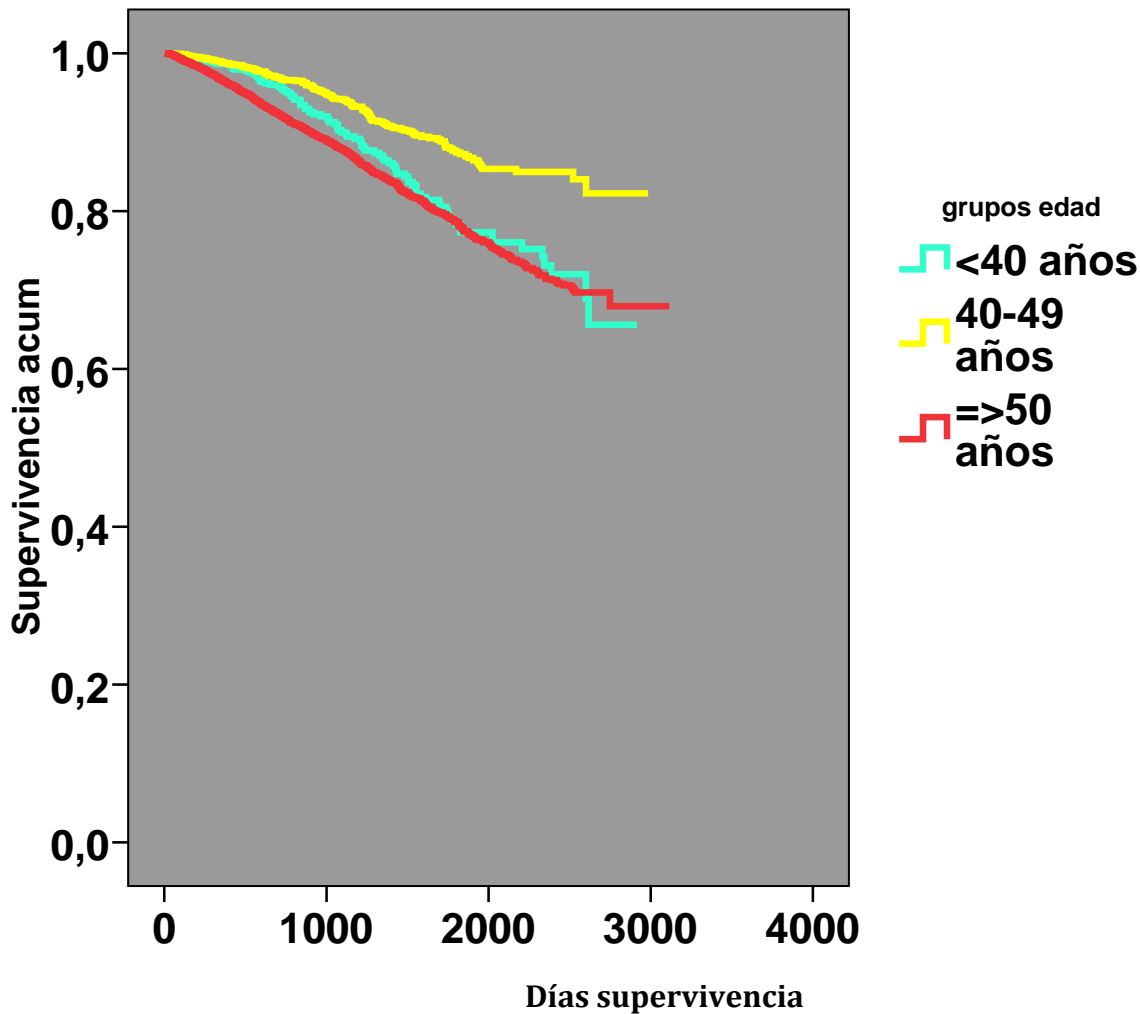


GRÁFICO 52. SUPERVIVENCIA Y GRUPOS DE EDAD

En la tabla 57 se puede comprobar como existen diferencias por grupos de edad en la proporción que sobreviven al primer año, a los cinco y a los siete años.

Las mujeres pertenecientes al grupo de edad ≥ 50 años son las que menos sobreviven, 97% al año, 79% a los cinco años y 70% a los siete años.

TABLA 57. TABLA DE MORTALIDAD POR GRUPOS DE EDAD

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
<40 años	0	0,99
	1460	0,78
	2190	0,72
40-49 años	0	0,99
	1460	0,88
	2190	0,85
=>50 años	0	0,97
	1460	0,79
	2190	0,7

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Atendiendo a la extensión tumoral se observa que a mayor extensión del tumor menor es la media de días de supervivencia. Los tres estadísticos empleados indican que las diferencias no se deben al azar ($p < 0.001$). (Tabla 58)

TABLA 58. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR EXTENSIÓN TUMORAL

Extensión tumoral	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Localizado	2878,363	14,569	2849,807	2906,919
Regional	2424,298	23,955	2377,346	2471,25
Diseminado	1050,135	56,676	939,049	1161,22
Desconocido	1898,014	95,653	1710,534	2085,493
Global	2614,352	14,721	2585,499	2643,204

La supervivencia disminuye cuanto menos localizado es el tumor desde el primer año. (Tabla 59)

TABLA 59. TABLA DE MORTALIDAD POR EXTENSIÓN TUMORAL

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
In situ	0	1
	1460	0,97
	2190	0,91
Localizado	0	0,99
	1460	0,91
	2190	0,86
Regional	0	0,98
	1460	0,74
	2190	0,64
Diseminado	0	0,73
	1460	0,21
	2190	0,11
Desconocido	0	0,87
	1460	0,59
	2190	0,52

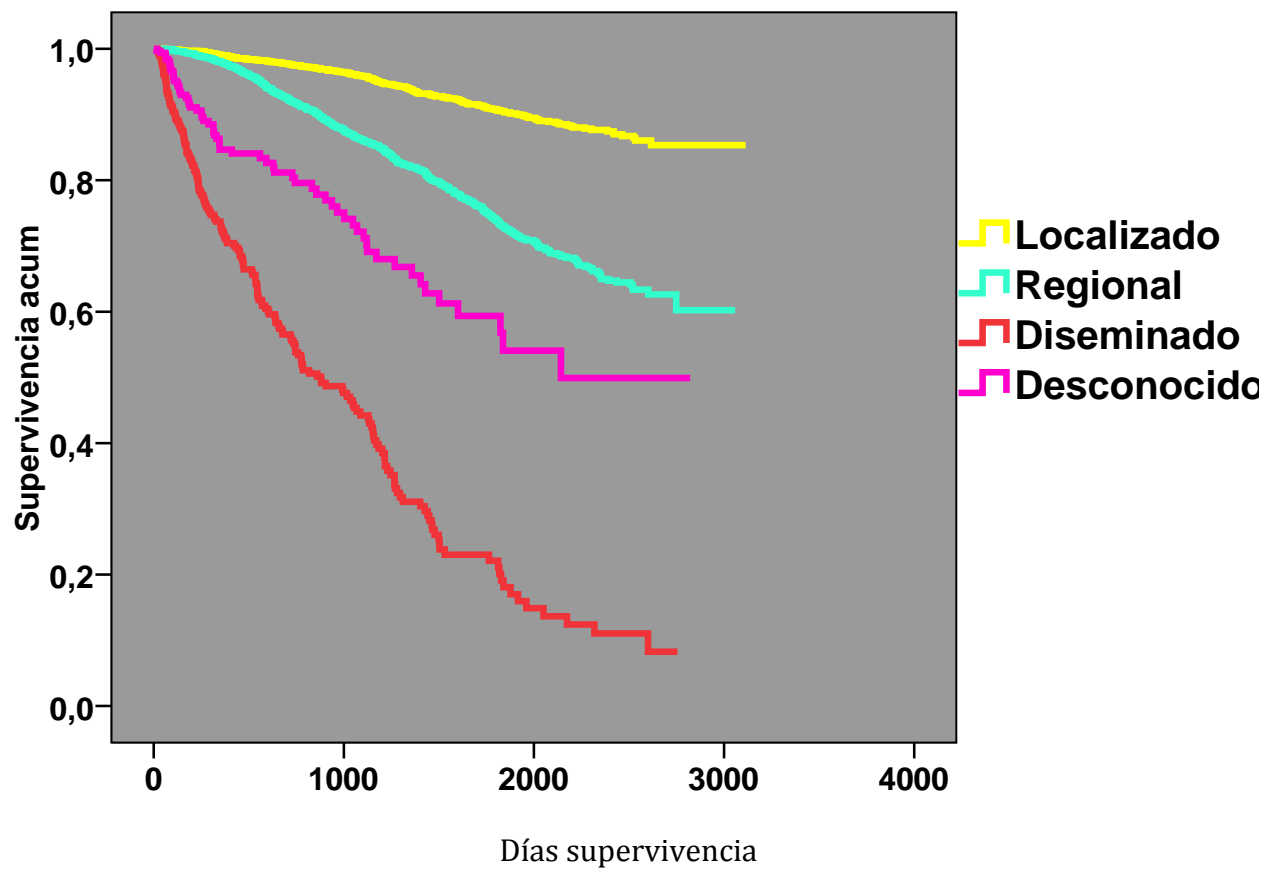


GRÁFICO 53. SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Las mujeres que han presentado un carcinoma invasivo con pronóstico bueno son las que presentan una mayor supervivencia, con una media de 2697 días. (Tabla 60)

TABLA 60. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR GRUPOS CARCINOMAS INVASIVO

Grupos carcinomas invasivos	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Ca invasivo pronostico excelente	2501,134	41,72	2419,362	2582,906
Ca invasivo pronostico bueno	2697,41	38,918	2621,131	2773,69
Ca invasivo pronostico intermedio	1894,855	100,804	1697,28	2092,43
ca invasivo pronostico malo	2578,833	15,663	2548,134	2609,533
ca invasivo sin especificar	1794,153	127,364	1544,52	2043,786
Global	2614,352	14,721	2585,499	2643,204

Los carcinomas invasivos con pronóstico excelente ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

Los carcinomas invasivos de pronóstico bueno (2501 días vs 2697; $p = 0.04$)

Los carcinomas invasivos de pronóstico intermedio (2501 días vs 1894; $p < 0.001$)

Los carcinomas invasivos de pronóstico malo (2501 días vs 2579; $p = 0,007$)

Los carcinoma invasivos sin especificar (2501 días vs 1794; $p < 0,001$).

Las diferencias halladas en los **carcinomas invasivos con pronóstico bueno** han sido:

Los carcinomas invasivos de pronóstico intermedio (2697 días vs 1894; $p < 0,001$)

Los carcinoma invasivos sin especificar (2697 días vs 1794; $p < 0,001$)

En el caso de los **carcinomas invasivos con pronóstico intermedio** se detectan diferencias con:

Los carcinomas invasivos de pronóstico malo (1894 días vs 2579; $p < 0,001$)

En los **carcinomas invasivos con pronóstico malo** se han encontrado diferencias con los carcinomas invasivos sin especificar (2579 días vs 1794; $p<0,001$)

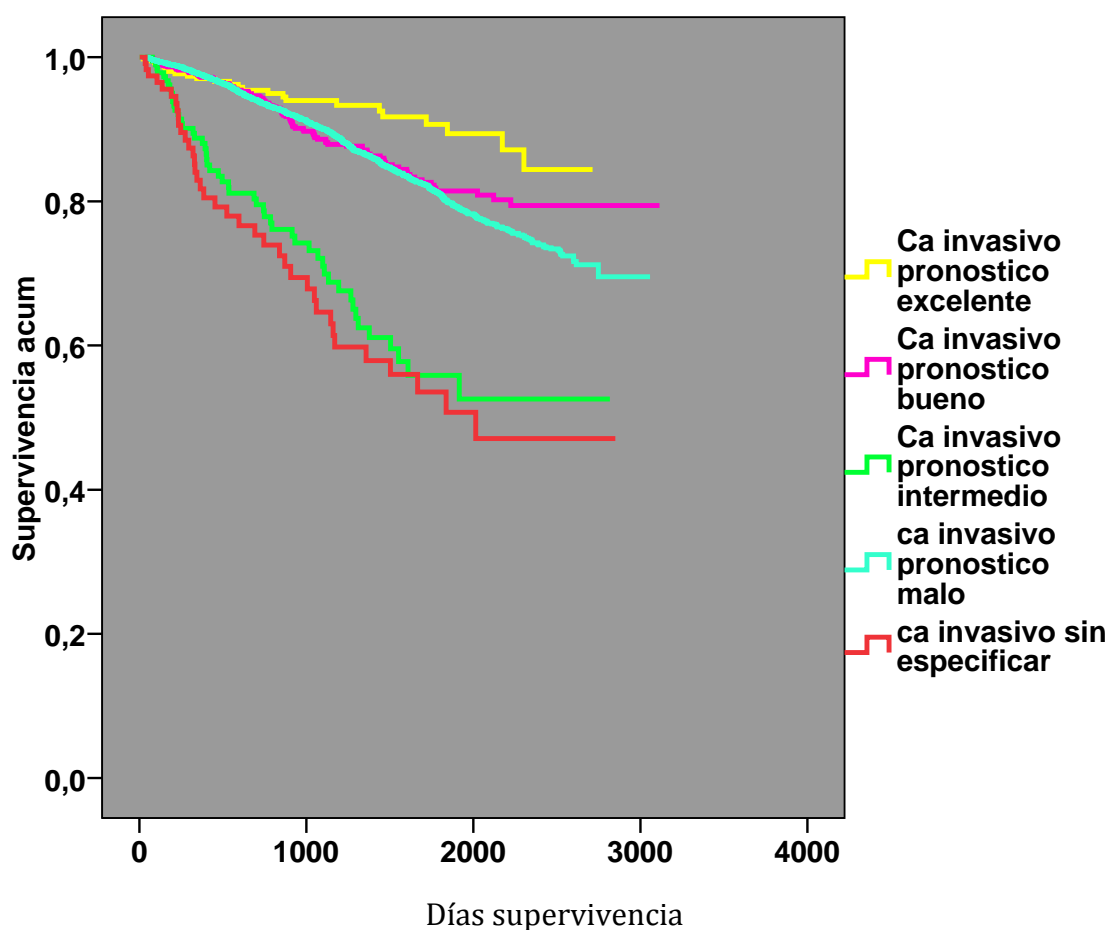


GRÁFICO 54. SUPERVIVENCIA Y GRUPOS CARCINOMAS INVASIVOS

En la tabla 61 se puede comprobar como existen diferencias por grupos de carcinomas invasivos en la proporción que sobreviven al año, a los cinco años y a los siete años. Las mujeres con carcinomas invasivos sin especificar son las que menos sobreviven tanto al año (84%), a los cinco años (54%) y a los siete años (47%); seguido de las mujeres incluidas en el grupo de carcinomas invasivos de pronóstico intermedio (89%, 56% y 52%).

Las mujeres que por la histología del tumor han sido incluidas en el grupo de carcinomas invasivos con peor pronóstico sobreviven más al año (98%), a los cinco años (81%) y a los siete años (73%) que las de los dos grupos antes mencionadas. (Tabla 61)

TABLA 61. TABLA DE MORTALIDAD POR GRUPOS DE CARCINOMAS INVASIVOS

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Ca invasivo pronóstico excelente	0	0,97
	1460	0,91
	2190	0,84
Ca invasivo pronóstico bueno	0	0,97
	1460	0,82
	2190	0,79
Ca invasivo pronóstico intermedio	0	0,89
	1460	0,56
	2190	0,52
ca invasivo pronóstico malo	0	0,98
	1460	0,81
	2190	0,73
Ca invasivo sin especificar	0	0,84
	1460	0,54
	2190	0,47

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

Las mujeres que han presentado una localización en prolongación axilar son las que más sobreviven con una media de 2667 días. (Tabla 62)

TABLA 62. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR GRUPOS LOCALIZACIÓN TUMORAL

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
pezón y porción central de la mama	2410,868	55,33	2302,423	2519,314
cuadrante superior interno	2504,923	35,955	2434,451	2575,395
cuadrante inferior interno	2565,444	47,448	2472,446	2658,441
cuadrante superior externo	2647,003	20,253	2607,308	2686,699
cuadrante inferior externo	2449,156	49,32	2352,489	2545,823
prolongación axilar	2666,837	93,225	2484,117	2849,558
sitios contiguos	2462,072	33,866	2395,695	2528,449
Global	2614,352	14,721	2585,499	2643,204

Las diferencias estadísticamente significativas se han distribuido del siguiente modo:

Pezón y Porción central de la mama con:

Cuadrante superior interno (2411 días vs 2505 días; $p = 0.001$)

Cuadrante inferior interno (2411 días vs 2565 días; $p < 0.001$)

Cuadrante superior externo (2411 días vs 2647 días; $p < 0.001$)

Prolongación axilar (2411 días vs 2667 días; $p = 0.028$)

Cuadrante superior interno con:

Cuadrante inferior externo (2504 días vs 2449 días $p = 0.013$)

Cuadrante inferior interno con:

Cuadrante inferior externo (2565 días vs 2449 días $p = 0.01$)

Cuadrante superior externo con:

Cuadrante inferior externo (2647 días vs 2449 días $p = 0.005$)

Prolongación axilar:

Sitios contiguos (2462 días vs 2667 días; $p = 0,029$).

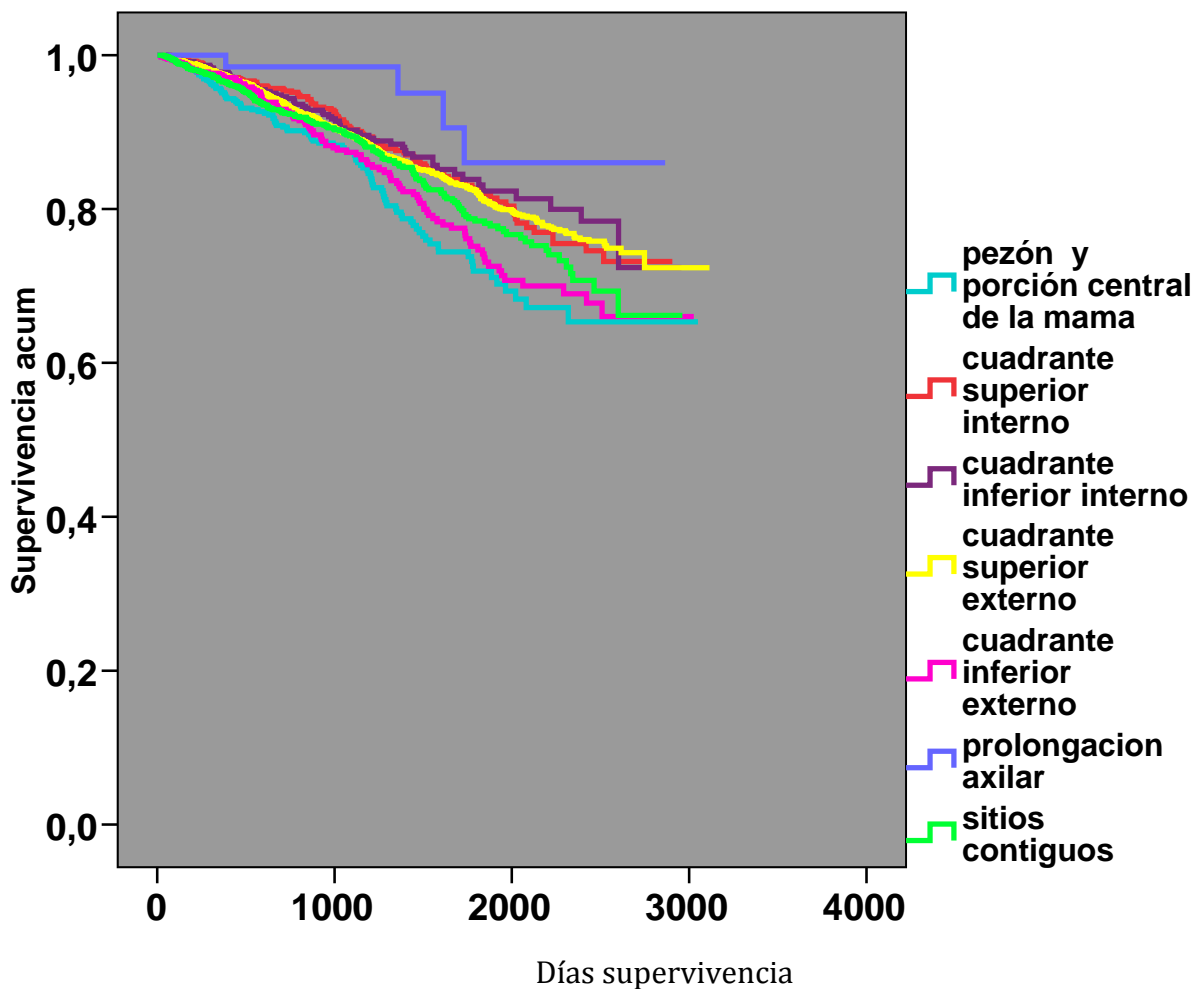


GRÁFICO 55. SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

SUPERVIVENCIA Y GRADO DE DIFERENCIACION

Las mujeres que han presentado una Grado I son las que más sobreviven con una media de 2780 días. (Tabla 63)

TABLA 63. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR GRADO DE DIFERENCIACIÓN

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Grado I. Bien diferenciado	2780,291	25,125	2731,046	2829,535
Grado II. Diferenciación intermedia	2723,146	25,192	2673,769	2772,522
Grado III. Poco diferenciado	2302,702	26,820	2250,134	2355,270
Grado X. Desconocido	2536,596	29,471	2478,833	2594,358
Global	2613,855	14,733	2584,979	2642,732

El grado I (bien diferenciado) ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

El grado II (diferenciación intermedia) (2780 días vs 2723; $p < 0.001$)

Los de grado III (Poco diferenciados) (2780 días vs 2303; $p < 0.001$)

Los pertenecientes al grado X (desconocidos) (2786 días vs 2537; $p < 0.001$).

El grado II (diferenciación intermedia) se ha diferenciado de:

Los de grado III (poco diferenciados) (2723 días vs 2303; $p < 0.001$)

Los de grado X (desconocidos) (2723 días vs 2537; $p < 0,001$)

El grado III (poco diferenciado) ha presentado diferencias con:

Los de grado X (desconocidos) (2303 días vs 2537; $p < 0,001$)

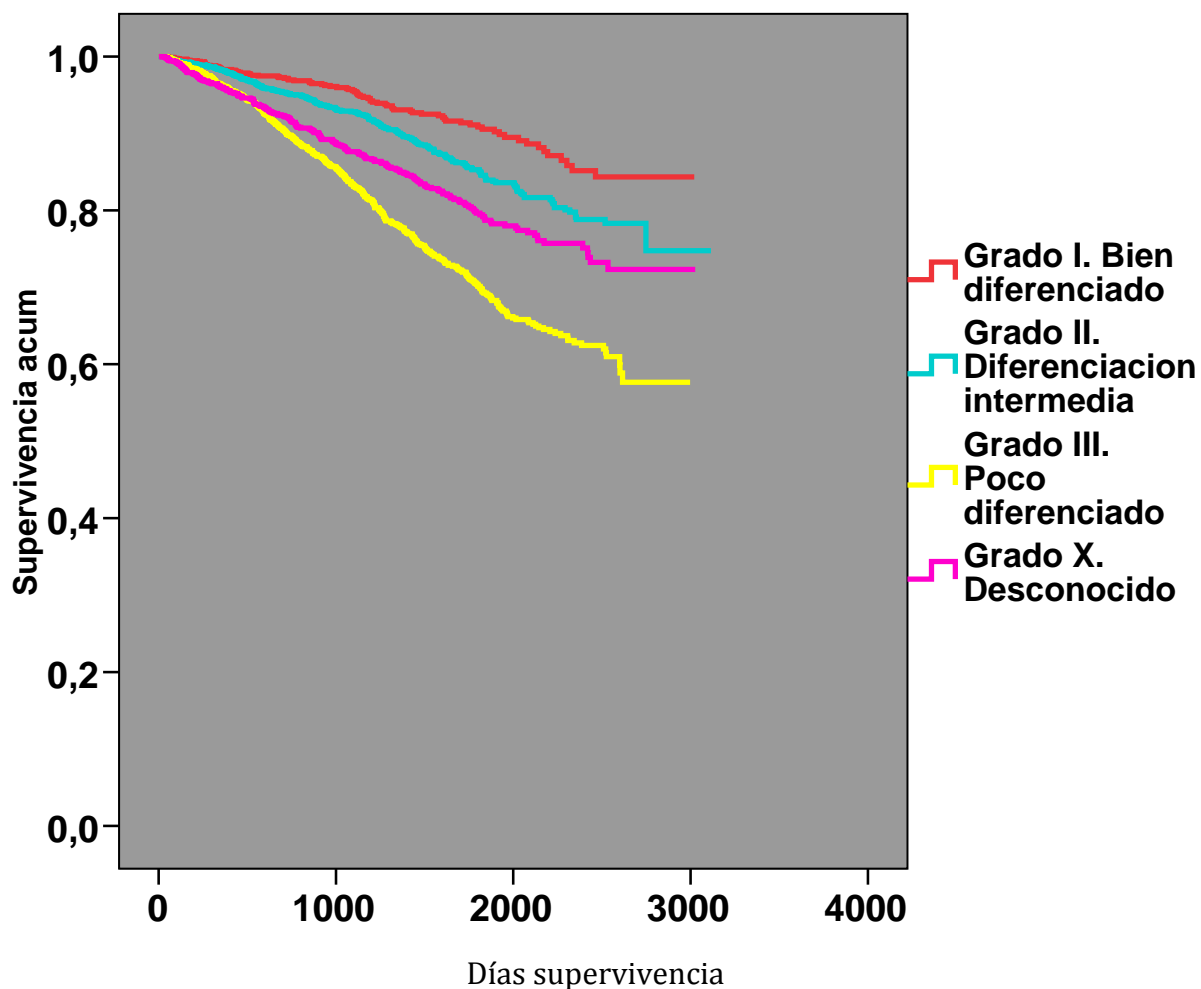


GRÁFICO 56. SUPERVIVENCIA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Existen diferencias en la proporción de mujeres que sobreviven, al año, a los cinco años y a los siete años, dependiendo del grado de diferenciación del tumor. (Tabla 64)

En los grados I y II al año sobreviven el 98% de las mujeres y para el grado III el 96%. A los siete años la supervivencia disminuye progresivamente; mujeres con grado I sobreviven el 84%, con grado II el 78% y con grado III el 62%.

TABLA 64. TABLA DE MORTALIDAD POR GRADO DE DIFERENCIACIÓN

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Grado I. Bien diferenciado	0	0,98
	1460	0,91
	2190	0,84
Grado II. Diferenciación intermedia	0	0,98
	1460	0,85
	2190	0,78
Grado III. Poco diferenciado	0	0,96
	1460	0,71
	2190	0,62
Grado X. Desconocido	0	0,96
	1460	0,8
	2190	0,73

SUPERVIVENCIA Y ESTADIO DEL TUMOR

Las mujeres que han presentado un Estadio I (T1N0M0) son las que más sobreviven con una media de 2967 días. (Tabla 65)

TABLA 65. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR ESTADIO TNM)

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
ESTADIO I	2966,873	14,883	2937,703	2996,043
ESTADIO IIA	2716,520	22,507	2672,406	2760,633
ESTADIO IIB	2419,837	34,971	2351,295	2488,380
ESTADIO IIIA	2094,100	64,057	1968,548	2219,652
ESTADIO IIIB	1821,377	57,374	1708,923	1933,830
ESTADIO IIIC	2434,817	111,344	2216,582	2653,052
ESTADIO IV	1050,135	56,676	939,049	1161,220
DESCONOCIDO	2110,577	66,628	1979,986	2241,169
Global	2614,352	14,721	2585,499	2643,204

El Estadio I ha presentado diferencias estadísticamente significativas con todos los estadios:

Estadio IIA (2967 días vs 2716 días; $p < 0,001$)

Estadio IIB (2967 días vs 2420 días; $p < 0,001$)

Estadio IIIA (2967 días vs 2094 días; $p < 0,001$)

Estadio IIIB (2967 días vs 1821 días; $p < 0,001$)

Estadio IIIC (2967 días vs 2435 días; $p < 0,001$)

Estadio IV (2967 días vs 1050 días; $p < 0,001$)

Desconocido (2967 días vs 2110 días; $p < 0,001$)

El Estadio IIA ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

Estadio IIB (2716 días vs 2420 días; $p < 0,001$)

Estadio IIIA (2716 días vs 2094 días; $p < 0,001$)

Estadio IIIB (2716 días vs 1821 días; $p < 0,001$)

Estadio IV (2716 días vs 1050 días; $p < 0,001$)

Desconocido (2716 días vs 2110 días; $p < 0,001$)

El Estadio IIB ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

Estadio IIIA (2419 días vs 2094 días; $p < 0,001$)

Estadio IIIB (2419 días vs 1821 días; $p < 0,001$)

Estadio IV (2419 días vs 1050 días; $p < 0,001$)

Desconocido (2716 días vs 2110 días; $p < 0,001$)

El Estadio IIIA ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

Estadio IIIB (2094 días vs 1821 días; $p = 0,002$)

Estadio IV (2094 días vs 1050 días; $p < 0,001$)

El Estadio IIIB ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

Estadio IV (1821 días vs 1050 días; $p < 0,001$)

Desconocido (1821 días vs 2110 días; $p = 0,018$)

El Estadio IIIC ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

Estadio IV (2435 días vs 1050 días; $p < 0,001$)

El Estadio IV ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

Desconocido (1050 días vs 2110 días; $p < 0,001$)

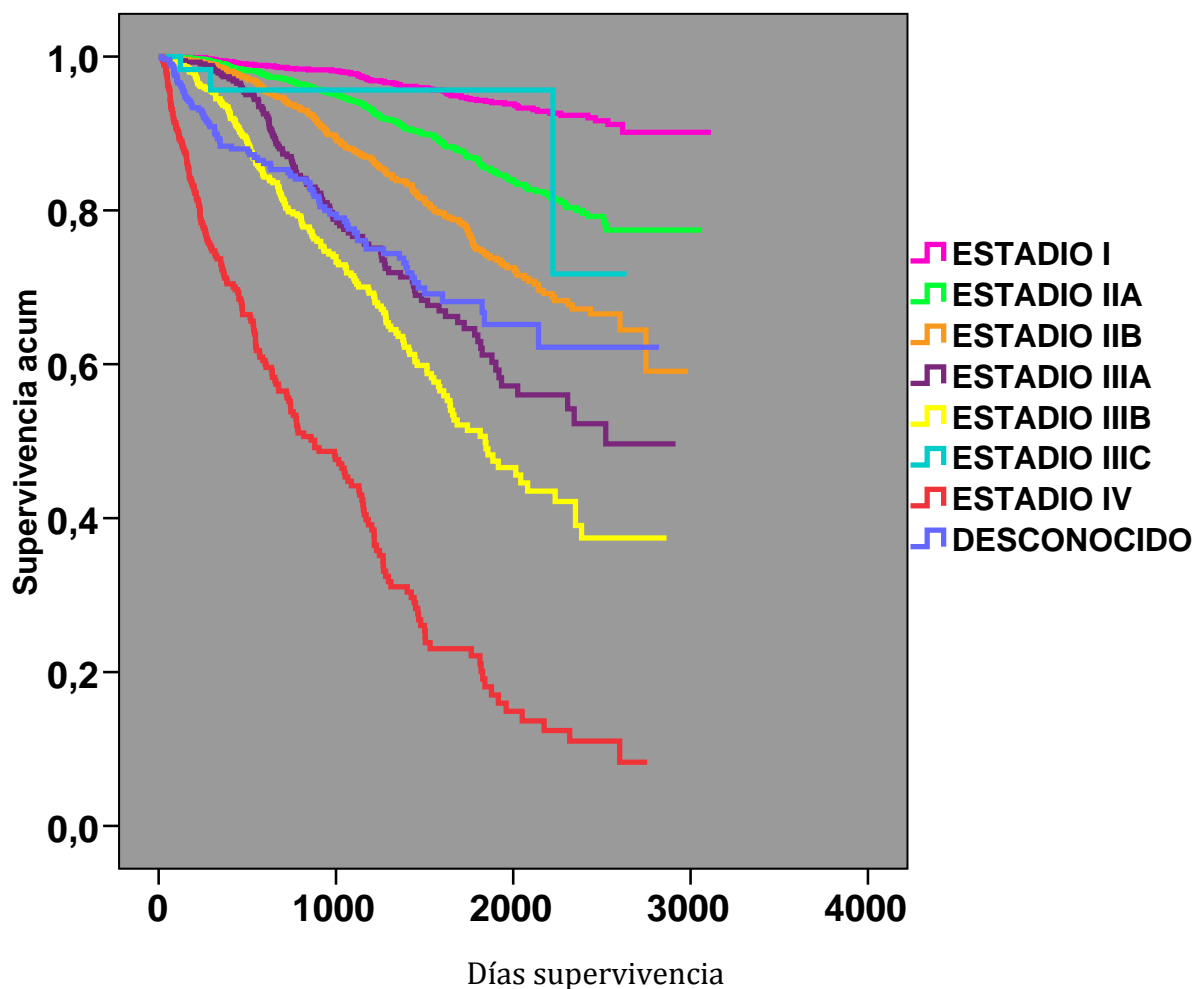


GRÁFICO 57. SUPERVIVENCIA Y ESTADIO (TNM)

Existen diferencias en la proporción de mujeres que sobreviven, al año, a los cinco años y a los siete años, dependiendo del estadio del tumor. (Tabla 66)

Estadio I, IIA y IIB al año sobreviven el 99% de las mujeres pero a los cinco y siete años ya se observan diferencias entre estos grupos; 94% y 91% en el grupo I; 86% y 78% en el grupo IIA y 75% y 67% en el grupo IIB.

En el estadio IIIA sobreviven al año el 98%, a los cinco años el 63% y a los siete años el 51%.

En el estadio IIIB a los cinco y siete años disminuye mucho el porcentaje de mujeres que sobreviven con respecto al primer año (94% vs 53% a los cinco años y 37% los siete años).

Las mujeres con un estadio IIIC del tumor sobreviven más que las mujeres con estadio IIIB (96% al año y los cinco años y 69% a los siete años).

Las mujeres con estadio IV a los siete años solo sobreviven el 11%.

TABLA 66. TABLA DE MORTALIDAD POR ESTADIO (TNM)

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
ESTADIO I	0	0,99
	1460	0,94
	2190	0,91
ESTADIO IIA	0	0,99
	1460	0,86
	2190	0,78
ESTADIO IIB	0	0,99
	1460	0,75
	2190	0,67
ESTADIO IIIA	0	0,98
	1460	0,63
	2190	0,51
ESTADIO IIIB	0	0,94
	1460	0,53
	2190	0,37
ESTADIO IIIC	0	0,96
	1460	0,96
	2190	0,69
ESTADIO IV	0	0,72
	1460	0,21
	2190	0,11
DESCONOCIDO	0	0,90
	1460	0,68
	2190	0,64

SUPERVIVENCIA Y AFECTACION GANGLIONAR

Se observa que la expectativa media de vida es estadísticamente mayor entre las pacientes que no han presentado adenopatías vs. las que las han presentado (2862 días vs. 2392 p < 0.001). (Tabla 67)

TABLA 67. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR AFECTACIÓN GANGLIONAR

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
no afectación ganglionar	2862,424	15,073	2832,881	2891,966
si afectación ganglionar	2392,103	24,405	2344,268	2439,937
sin información	1681,826	59,035	1566,117	1797,536
Global	2614,352	14,721	2585,499	2643,204

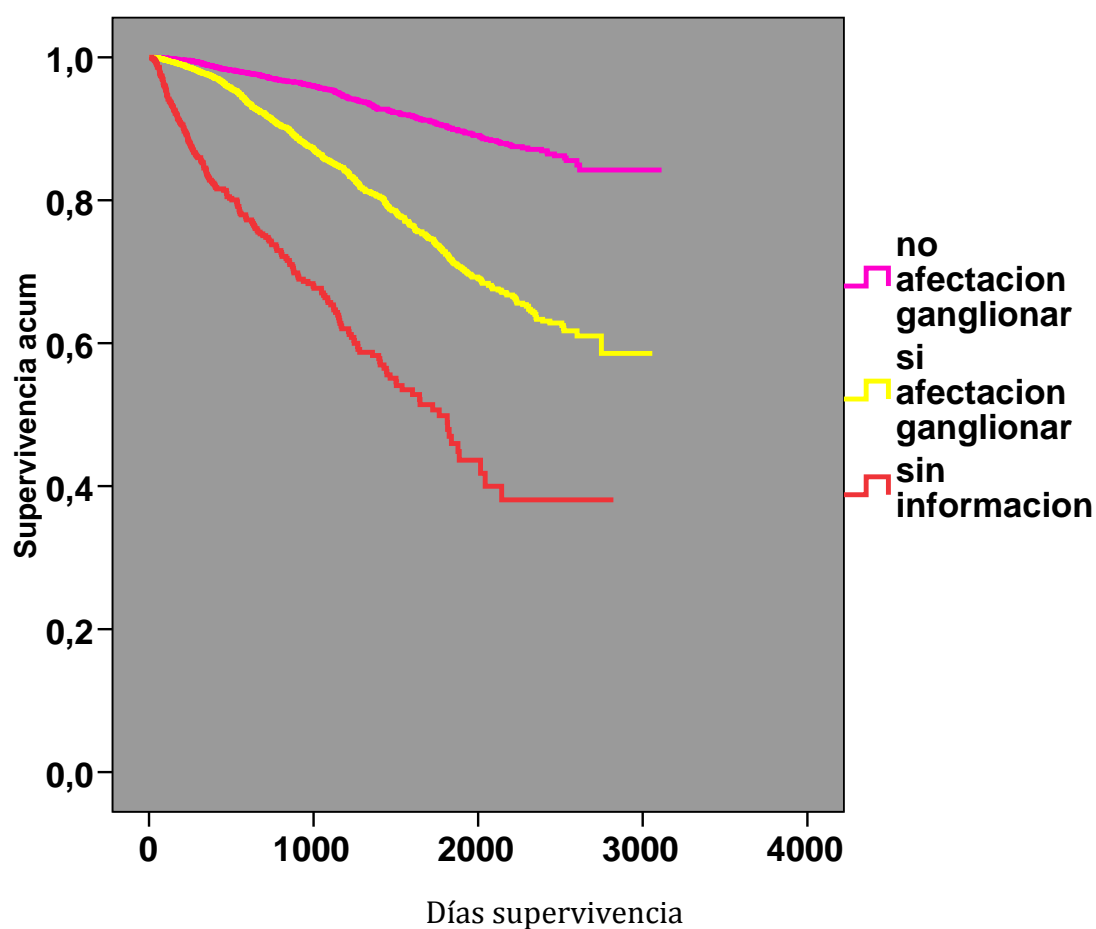


GRÁFICO 58. SUPERVIVENCIA Y AFECTACIÓN GANGLIONAR

La supervivencia se ve disminuida por la afectación ganglionar y por el número de ganglios afectados, pasando de un 86% a los siete años en las mujeres sin afectación ganglionar a un 62% en el mismo periodo, en las mujeres con metástasis ganglionares. (Tabla 68)

La supervivencia entre las mujeres con afectación ganglionar es mayor en aquellas con solo 1 a 3 ganglios afectados (Tabla 69).

TABLA 68. TABLA DE MORTALIDAD POR NÚMERO DE GANGLIOS AFECTADOS

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
NX ausencia requisitos para definirse	0	0,84
	1.460	0,50
	2.190	0,42
N0 no evidencia metástasis	0	0,99
	1.460	0,92
	2.190	0,87
N1 metástasis en 1 a 3 ganglios axila o mamaria interna	0	0,98
	1.460	0,74
	2.190	0,64
N2 metástasis 4 a 9 ganglios axila o en mamaria interna sin axila	0	0,98
	1.460	0,56
	2.190	0,38
N3 metástasis 10 o más axilares o en infraclaviculares, o en mamaria interna y axila, o supraclaviculares	0	0,96
	1.460	0,66
	2.190	0,50
sin informacion	0	0,89
	1.460	0,56

TABLA 69. TABLA DE MORTALIDAD POR AFECTACIÓN GANGLIONAR SI/NO

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
no afectación ganglionar	0	0,99
	1460	0,9
	2190	0,86
si afectación ganglionar	0	0,98
	1460	0,73
	2190	0,62

SUPERIVIVENCIA Y METÁSTASIS

La diferencia en la expectativa de vida entre no tener evidencia de metástasis (2696 días) y si tener (1050 días) son estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (Tabla 70). La supervivencia en las mujeres sin metástasis es mucho mayor, sobre todo a los siete años (78% vs 11%). (Tabla 71)

TABLA 70. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR METÁSTASIS

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Mx ausencia requisitos	2082,901	72,656	1940,495	2225,308
M0 no evidencia metástasis	2696,156	14,588	2667,564	2724,748
M1 evidencia metástasis	1050,135	56,676	939,049	1161,22
Global	2614,352	14,721	2585,499	2643,204

TABLA 71. TABLA DE MORTALIDAD POR AFECTACIÓN METASTÁSICA

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Mx ausencia requisitos	0	0,89
	1.460	0,68
	2.190	0,57
M0 no evidencia metástasis	0	0,99
	1.460	0,85
	2.190	0,78
M1 evidencia metástasis	0	0,73
	1.460	0,21
	2.190	0,11

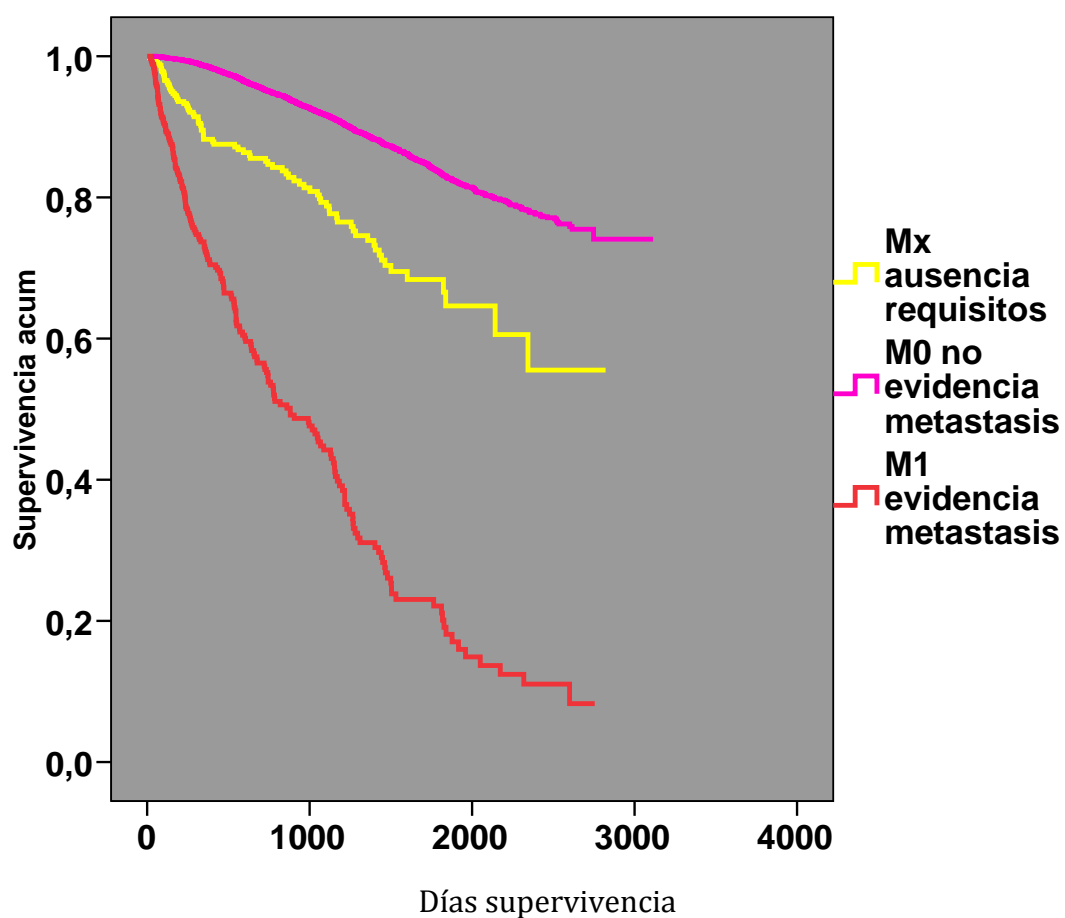


GRÁFICO 59. SUPERVIVENCIA Y METÁSTASIS

SUPERIVIVENCIA Y TAMAÑO PATOLOGICO DEL TUMOR

Las mujeres que han presentado un tamaño patológico del tumor menor de 2cm presentan una expectativa mayor (2886 días) que aquellas que han presentado un tamaño superior a 2cm. (Tabla 72) (Gráfico 60)

TABLA 72. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
TX ausencia requisitos para definirse	2074,415	59,599	1957,601	2191,229
T1 Tumor menos 2 cm	2886,794	15,134	2857,131	2916,456
T2 tumor mayor 2 cm y menor 5 cm	2502,16	26,186	2450,836	2553,484
T3 tumor mayor 5 cm	2102,57	64,251	1976,637	2228,502
T4 cualquier tamaño con extensión directa	1630,862	52,619	1527,729	1733,996
Global	2614,194	14,725	2585,333	2643,055

T1 Tumor menor de 2cm ha presentado diferencias estadísticamente significativas con:

T2 tumor mayor de 2cm y menor de 5cm (2886 días vs. 2502 $p < 0.001$)

T3 tumor mayor de 5cm (2886 días vs. 2102; $p < 0.001$)

T4 tumor de cualquier tamaño con extensión directa (2886 días vs. 1631; $p < 0.001$)

TX ausencia de requisitos para definirse (2886 días vs. 2074 $p < 0.001$)

T2 Tumor mayor de 2cm y menor de 5cm ha presentado diferencias no debidas al azar con:

T3 tumor mayor de 5 cm (2502 días vs 2102; $p < 0.001$)

T4 tumor de cualquier tamaño con extensión directa (2502 días vs 1631;

$p < 0.001$)

TX ausencia de requisitos para definirse (2502 días vs 2074; $p < 0.001$)

T3 Tumor mayor de 5 cm se ha diferenciado estadísticamente con

T4 cualquier tamaño con extensión directa (2102 días vs 1631; $p < 0.001$)

T4 tumor de cualquier tamaño con extensión directa ha presentado diferencias estadísticamente significativas con

TX ausencia de requisitos para definirse (1631 días vs 2074 días; $p < 0.001$)

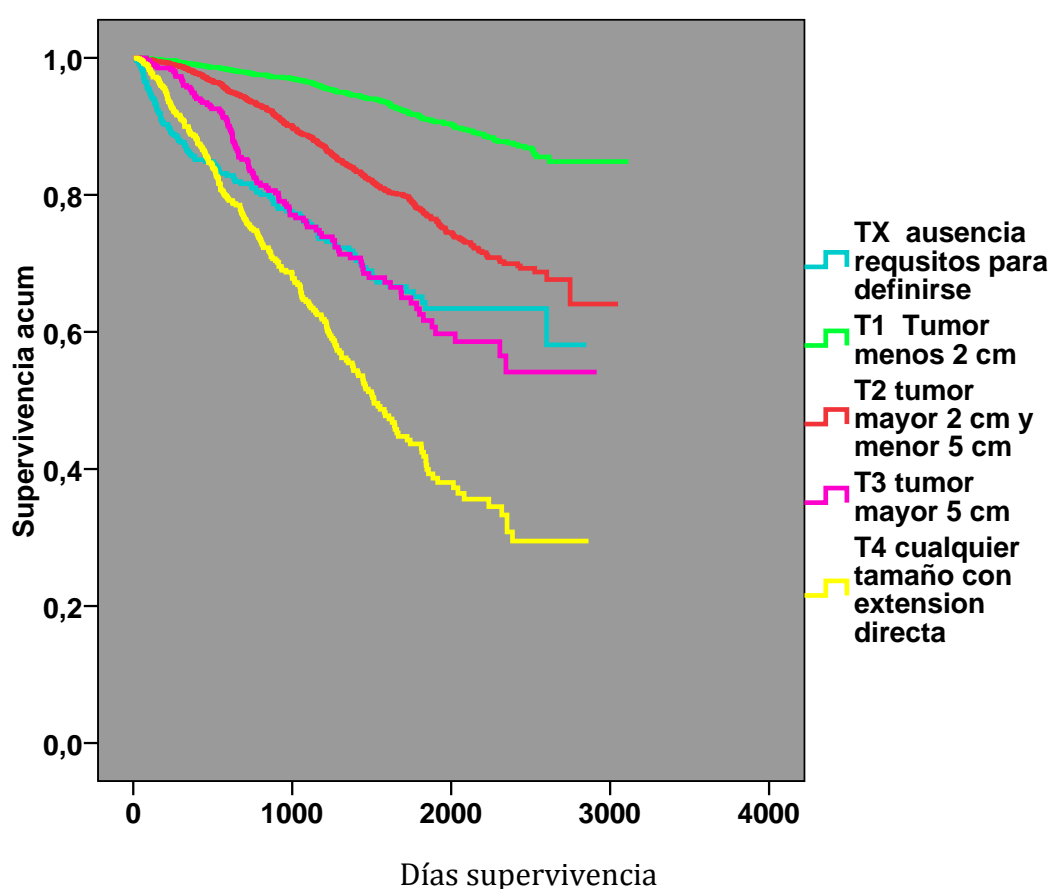


GRÁFICO 60. SUPERVIVENCIA Y TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

En la tabla 73 de mortalidad podemos observar que a medida que aumenta el tamaño del tumor la supervivencia disminuye, siendo solo de un 28% a los siete años en los tumores T4. (Tabla 73)

TABLA 73. TABLA DE MORTALIDAD POR TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
pTX ausencia requisitos para definirse	0	0,86
	1.460	0,65
	2.190	0,64
pTIS carcinoma in situ	0	1,00
	1.460	0,97
	2.190	0,92
pT1 Tumor menos 2 cm	0	0,99
	1.460	0,91
	2.190	0,86
pT2 tumor mayor 2 cm y menor 5 cm	0	0,98
	1.460	0,78
	2.190	0,69
pT3 tumor mayor 5 cm	0	0,95
	1.460	0,63
	2.190	0,55
pT4 cualquier tamaño con extension directa	0	0,89
	1.460	0,43
	2.190	0,28

SUPERVIVENCIA Y RECEPTORES HORMONALES

RECEPTORES ESTRÓGENOS

Las diferencias encontradas en la longitud de vida entre las enfermas que si presentaban estos receptores respecto a las que no sido estadísticamente significativas (2666 días vs. 2341; $p < 0.001$). (Tabla 74)

TABLA 74. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR RE

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
RE POSITIVOS	2666,303	16,128	2634,693	2697,913
RE NEGATIVOS	2341,133	35,332	2271,883	2410,383
Global	2629,49	15,633	2598,85	2660,13

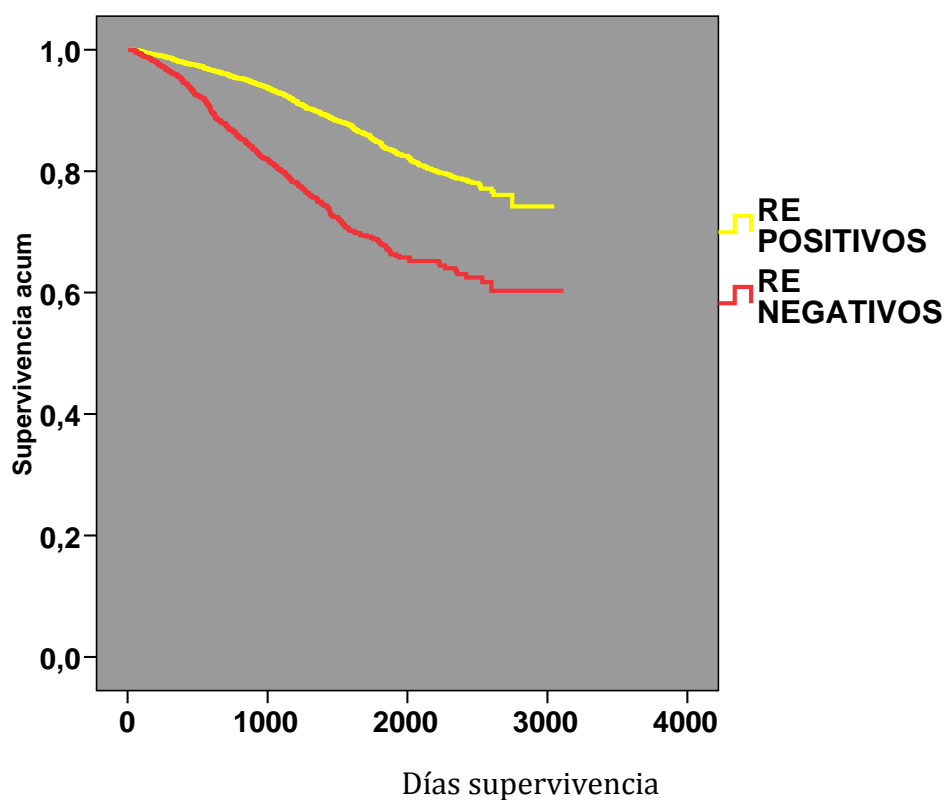


GRÁFICO 61. SUPERVIVENCIA Y RE

La supervivencia en las mujeres con receptores positivos ha sido mayor que aquellas que presentan receptores negativos. (Tabla 75)

TABLA 75. TABLA DE MORTALIDAD POR RE POSITIVOS VS NEGATIVOS

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
RE POSITIVOS	0	0,98
	1.460	0,86
	2.190	0,79
RE NEGATIVOS	0	0,96
	1.460	0,70
	2.190	0,63

RECEPTORES PROGESTERONA

Con estos receptores sucede lo mismo que en el caso de los estrogénicos, es decir, que las mujeres con receptores han tenido una media de 2687 días de supervivencia con respecto a las que carecían de los mismos, que han presentado una supervivencia de 2400 días ($p < 0.001$). (Tabla 76)

TABLA 76. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR RP

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
RP POSITIVOS	2687,521	15,819	2656,516	2718,526
RP NEGATIVOS	2400,399	31,005	2339,63	2461,168
Global	2629,769	15,646	2599,102	2660,436

La supervivencia al año, a los cinco y a los siete años es mayor en las mujeres que han presentado receptores de progesterona positivos. (Tabla 77)

TABLA 77. TABLA DE MORTALIDAD POR RP POSITIVOS VS NEGATIVOS

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
RP POSITIVOS	0	0,98
	1.460	0,87
	2.190	0,81
RP NEGATIVOS	0	0,97
	1.460	0,74
	2.190	0,65

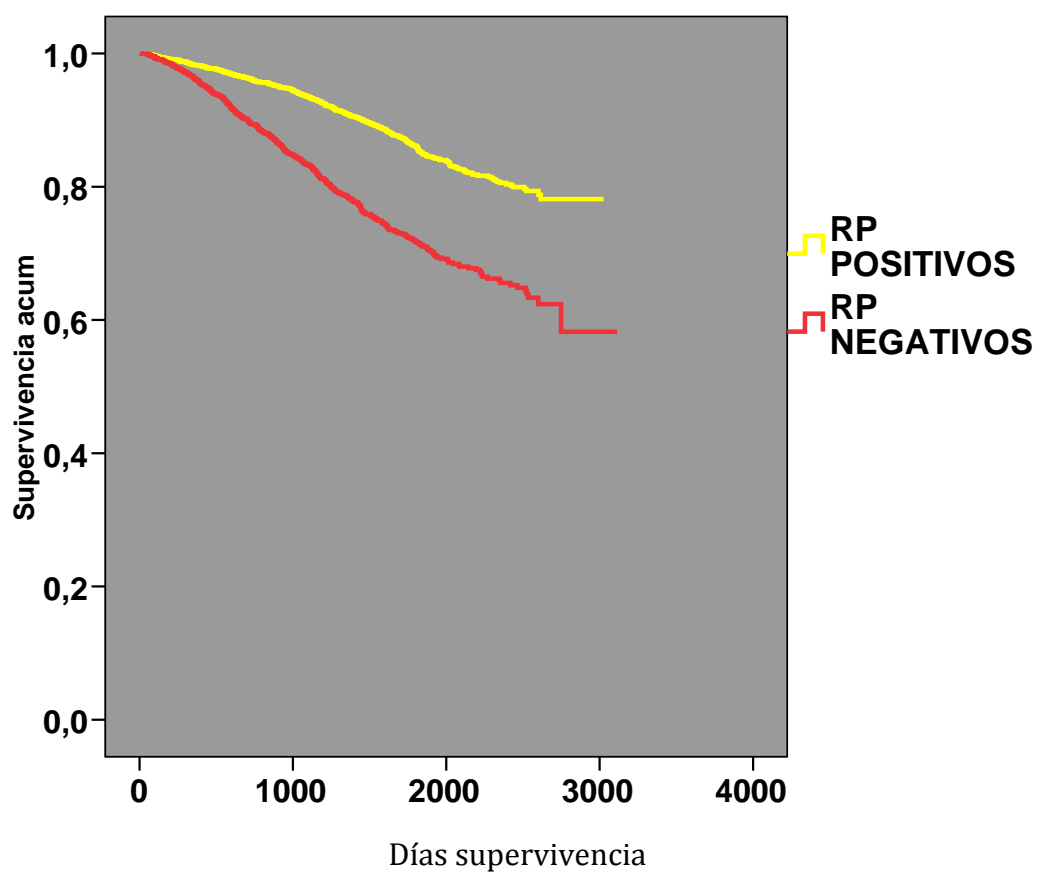


GRÁFICO 62. SUPERVIVENCIA Y RP

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA

Aquellas mujeres que presentan receptores de estrógenos y progesterona positivos presentan una supervivencia a partir de los cinco años mayor que aquellas que presentan receptores de estrógenos positivos y progesterona negativos. (Tabla 78)

TABLA 78. TABLA DE MORTALIDAD RE+/RP+ Y RE+/RP-

RE POSITIVOS	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
RP POSITIVOS	0	0,98
	1.460	0,87
	2.190	0,81
RP NEGATIVOS	0	0,98
	1.460	0,80
	2.190	0,69

La supervivencia de las mujeres que presenta receptores de estrógenos negativos y progesterona positivos es mayor que aquellas que presentan receptores de estrógenos y progesterona positivos. (Tabla 79)

TABLA 79. TABLA DE MORTALIDAD RE-/RP+ Y RE-/RP-

RE NEGATIVOS	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
RP POSITIVOS	0	0,98
	1.460	0,78
	2.190	0,74
RP NEGATIVOS	0	0,96
	1.460	0,69
	2.190	0,62

SUPERIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Se ha detectado una diferencia de 155 días entre las mujeres atendidas a los 40 días o más con respecto a las tratadas antes de los 40 días desde el diagnóstico a tratamiento ($p = 0.004$). (Tabla 80)

TABLA 80. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR DEMORA EN EL TRATAMIENTO

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
< 40 días	2490,12	21,924	2447,149	2533,092
> = 40 días	2645,537	18,284	2609,7	2681,373
Global	2622,494	14,727	2593,629	2651,36

Como podemos observar en la tabla 81 la supervivencia no se ve afectada por la demora en el tratamiento

TABLA 81. TABLA DE MORTALIDAD POR DEMORA EN EL TRATAMIENTO

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
< 40 días	0	0,97
	1.460	0,80
	2.190	0,73
> = 40 días	0	0,98
	1.460	0,84
	2.190	0,77

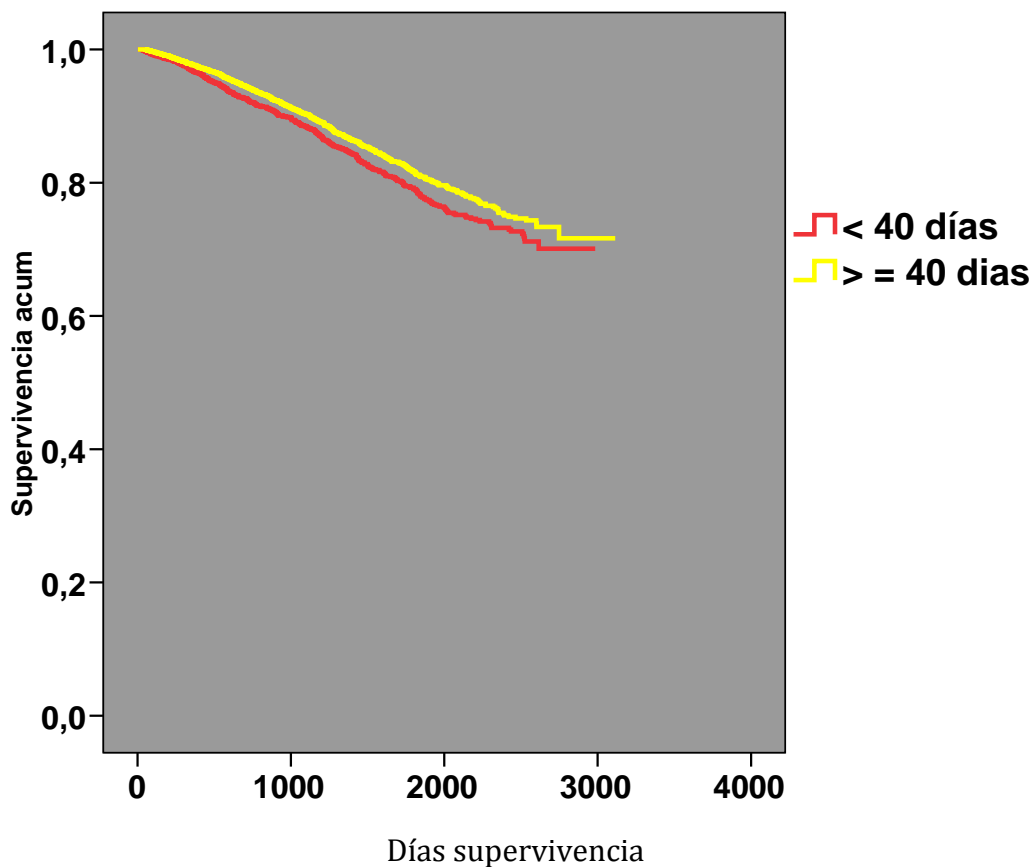


GRÁFICO 63. SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTOS

La expectativa de vida en relación con la asociación de tratamientos que recibieron al menos el 5% de las mujeres de nuestro estudio fue la que se observa en la tabla 82.

Las mujeres que han recibido como tratamiento cirugía – radioterapia – hormonoterapia son las que más sobreviven con una expectativa de vida de 2800 días y las mujeres que han recibido cirugía más hormonoterapia las que menos con una media de supervivencia de 2400 días.

Las mujeres que han recibido **cirugía – radioterapia – hormonoterapia** presentan una expectativa de vida mayor que el resto (2800 días) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con todas las demás situaciones excepto con:

Cirugía – quimioterapia – hormonoterapia (2800 días vs 2628 días; $p > 0,05$).

Cirugía – quimioterapia – hormonoterapia – radioterapia (2800 días vs 2687 días; $p > 0,05$).

TABLA 82. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR TRATAMIENTOS

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
solo cirugía	2.426,399	34,407	2.358,961	2.493,837
cirugía más quimioterapia	2.433,756	39,516	2.356,304	2.511,208
cirugía más hormonoterapia	2.400,067	49,916	2.302,231	2.497,902
cirugía más radioterapia más hormonoterapia	2.799,687	59,638	2.682,797	2.916,577
cirugía más quimioterapia más radioterapia	2.539,728	43,857	2.453,768	2.625,689
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia	2.627,643	53,531	2.522,722	2.732,564
cirugía más hormonoterapia más radioterapia	2.480,653	68,166	2.347,046	2.614,259
cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia	2.687,198	38,356	2.612,020	2.762,375
Global	2.663,381	18,900	2.626,337	2.700,425

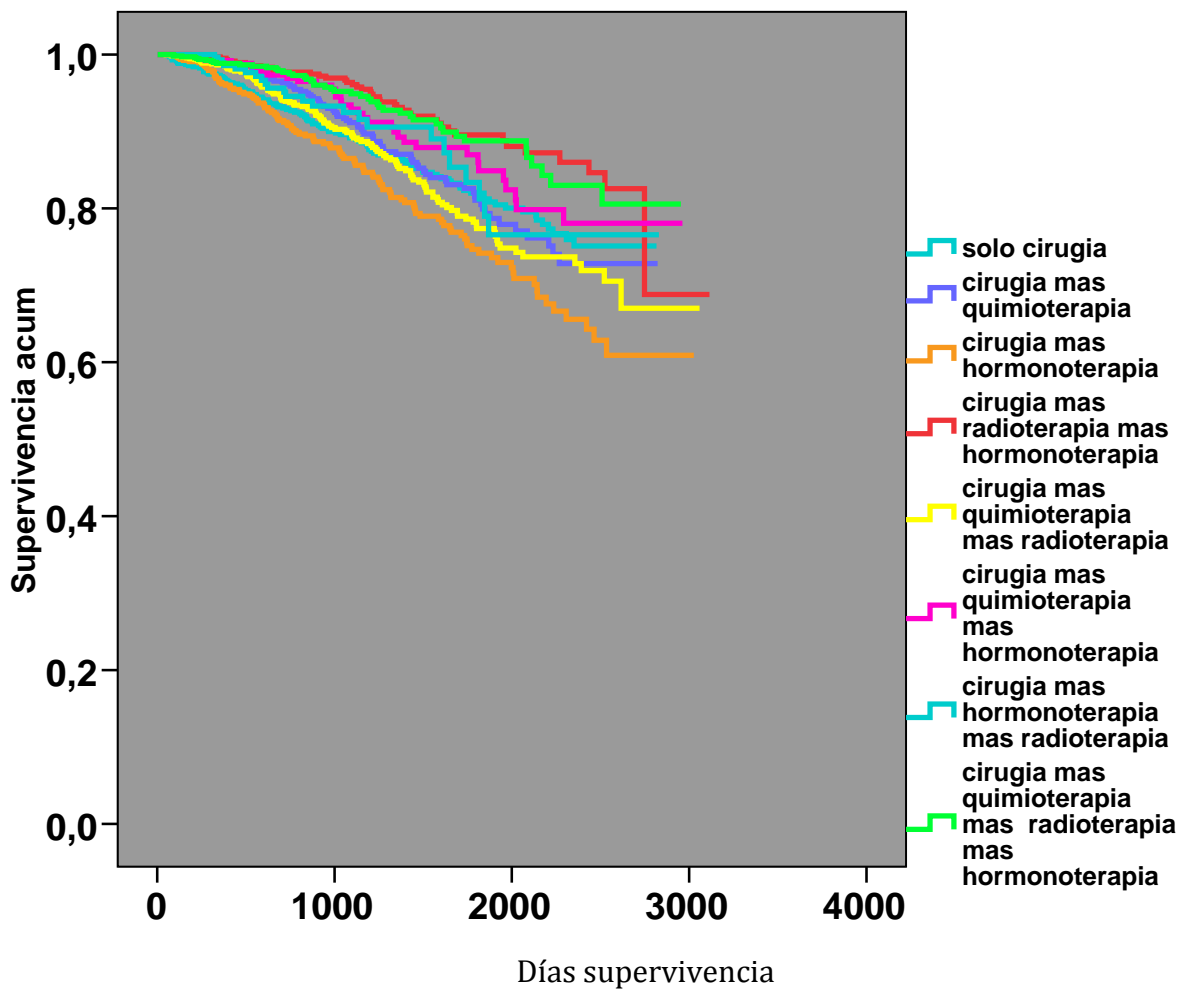


GRÁFICO 64. SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTOS

Como podemos observar en la tabla de mortalidad (83) las mujeres que han recibido tratamiento con cirugía más radioterapia más hormonoterapia han presentado una mayor supervivencia; 100% al año, 90% a los cinco años y 83% a los siete años.

TABLA 83. TABLA DE MORTALIDAD POR TRATAMIENTOS

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
solo cirugía	0	0,97
	1.460	0,82
	2.190	0,75
cirugía más quimioterapia	0	0,99
	1.460	0,82
	2.190	0,72
cirugía más hormonoterapia	0	0,97
	1.460	0,75
	2.190	0,62
cirugía más radioterapia más hormonoterapia	0	1,00
	1.460	0,90
	2.190	0,83
cirugía más quimioterapia más radioterapia	0	0,99
	1.460	0,78
	2.190	0,71
cirugía más quimioterapia más hormonoterapia	0	0,99
	1.460	0,86
	2.190	0,79
Cirugía más hormonoterapia más radioterapia	0	1,00
	1.460	0,83
	2.190	0,77
Cirugía más quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia	0	0,99
	1.460	0,89
	2.190	0,82

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRURGICO

Las mujeres a las que se les ha realizado una **cuadrantectomía más vaciamiento ganglionar** presentan una expectativa de vida mayor que el resto (2877 días) con diferencias estadísticamente significativas con todas las demás situaciones excepto con:

Las mujeres a las que se les ha realizado tumorectomía **con vaciamiento ganglionar** (2877 vs 2840; $p= 0,843$).

Las mujeres a las que se les ha realizado cuadrantectomía **sin vaciamiento ganglionar** (2877 vs 2393; $p= 0,598$).

Las mujeres a las que se les ha realizado una mastectomía simple/subcutánea sin información ganglionar son las que menor expectativa de vida han tenido (1161 días). (Tabla 84)

TABLA 84. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
tumorectomía con vaciamiento ganglionar	2839,767	19,073	2802,385	2877,150
tumorectomía sin vaciamiento ganglionar	2622,947	30,596	2562,979	2682,915
tumorectomía sin información ganglionar	1784,829	151,997	1486,916	2082,742
cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar	2877,165	34,248	2810,038	2944,291
cuadrantectomía sin vaciamiento ganglionar	2393,722	77,308	2242,198	2545,246
cuadrantectomía sin información ganglionar	1274,400	227,178	829,131	1719,669
mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar	2449,068	36,196	2378,124	2520,013
mastectomía simple/subcutánea sin vaciamiento ganglionar	1863,384	126,007	1616,410	2110,359
mastectomía simple/subcutánea sin información ganglionar	1161,286	169,142	829,768	1492,804
mastectomía radical	2466,619	35,843	2396,367	2536,871
Global	2703,271	15,432	2673,025	2733,517

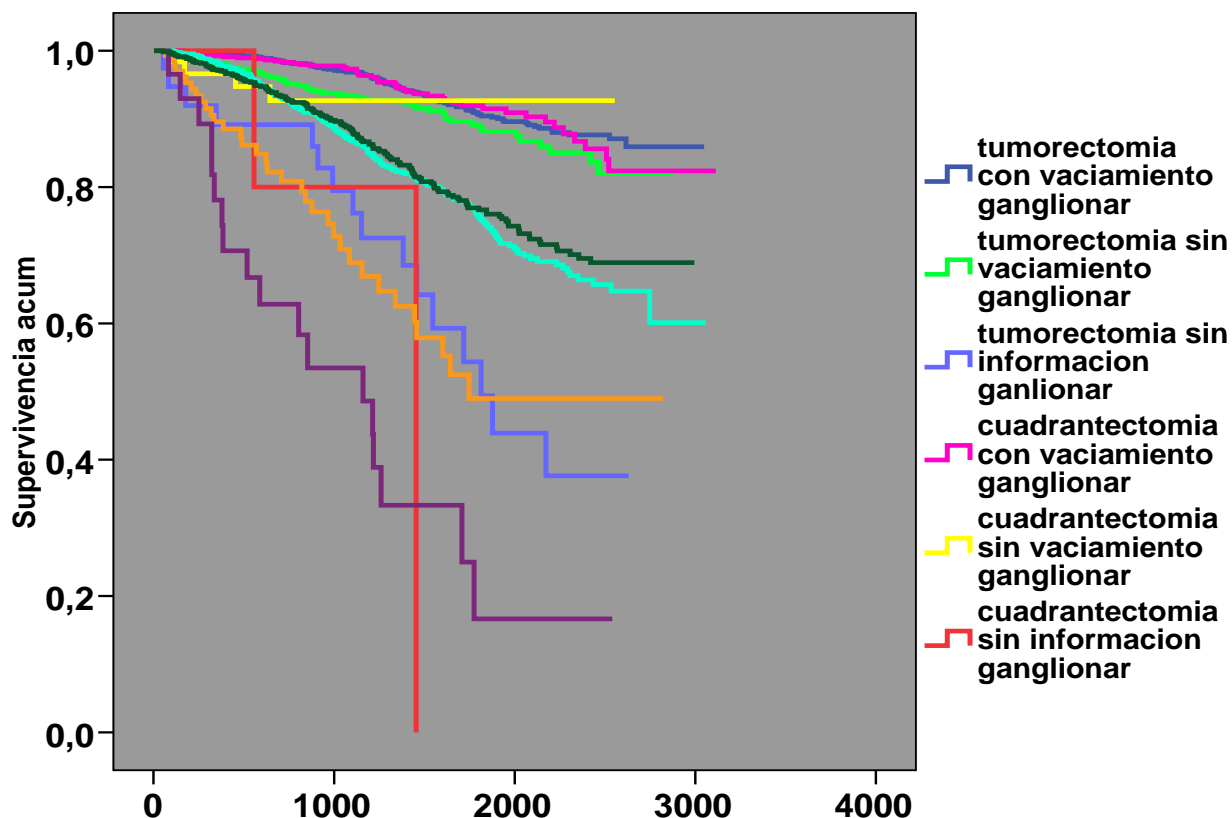


GRÁFICO 65. SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRURGICO CONSERVADOR NO CONSERVADOR

Las diferencias observadas, entre la expectativa de vida, en las mujeres a las que se les ha realizado una cirugía conservadora (2861 días) y las que han recibido un cirugía no conservadora (2440 días) son estadísticamente significativas ($p < 0,001$). (Tabla 85)

TABLA 85. MEDIA EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA POR CIRUGÍA CONSERVADORA VS NO CONSERVADORA

	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
cirugía conservadora	2861,448	15,747	2830,585	2892,312
cirugía no conservadora	2439,974	26,449	2388,134	2491,813
Global	2703,271	15,432	2673,025	2733,517

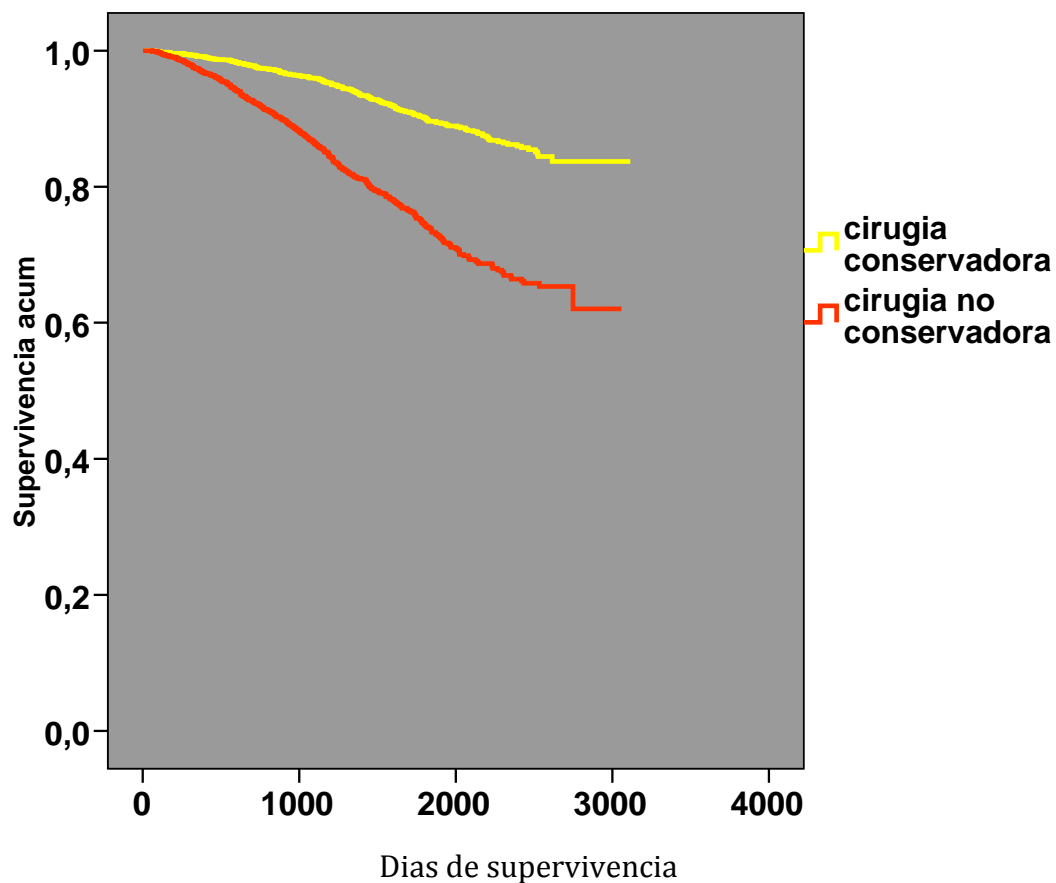


GRÁFICO 66. SUPERVIVENCIA Y CIRUGÍA CONSERVADORA VS NO CONSERVADORA

Como podemos observar en la tabla. 86, las mujeres que han recibido tratamiento con cirugía consevadora presentan una mayor supervivencia.

TABLA 86. SUPERVIVENCIA CIRUGIA CONSERVADORA VS CIRUGIA NO CONSERVADORA

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
cirugia conservadora	0,000	0,99
	1.460,000	0,91
	2.190,000	0,86
cirugia no conservadora	0,000	0,97
	1.460,000	0,76
	2.190,000	0,67

Las variables que han resultado significativas en el análisis de Kaplan-Meier serán empleadas en la regresión de Cox, excepto las recurrencias.

PRIMER MODELO DE COX

En este primer modelo hemos incluido las variables: edad (<40 años, 40-49 años, ≥ 50 años), extensión tumoral, localización del tumor, grado de diferenciación, grupos tumorales, metástasis, afectación ganglionar, demora en el tratamiento, receptores estrogénicos, receptores progesterona y secuencia de tratamientos. (Tabla 87)

Las variables que resultaron significativas, como puede verse en la tabla 88 fueron: extensión tumoral, localización tumoral, grado de diferenciación, estadio del tumor, receptores de estrógenos y tratamientos.

En este modelo han resultado como **factores pronósticos positivos** para la expectativa de vida.

Localización tumoral: Tener una localización en prolongación axilar con respecto a localización en pezón y porción central de la mama.

Tratamientos: El tratamiento cirugía-quimioterapia-radioterapia- hormonoterapia con respecto a cirugía como único tratamiento.

Como **factores pronósticos negativos** para la expectativa de vida en este modelo han sido:

Extensión tumoral: Tener al diagnóstico un tumor con extensión diseminado con respecto a tener un tumor localizado.

Grado de diferenciación: Tener un tumor grado III o poco diferenciado con respecto a tumor grado I o bien diferenciado.

Receptores estrogénicos: Tener receptores estrogénicos negativos con respecto a tenerlos positivos.

Estadio del tumor: Tener un estadio IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV con respecto a tener un estadio I.

Tratamientos: Recibir tratamiento con cirugía y hormonoterapia con respecto a solo cirugía.

TABLA 87. PRIMER MODELO DE REGRESIÓN DE COX

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
6952,865	686,729	41	,000	537,933	41	,000	537,933	41	,000

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
grupo edad <40 años			19,075	2	0,000			
grupo edad 40-49 años	-0,395	0,224	3,113	1	0,078	0,674	0,435	1,045
grupo de edad => 50 años	0,272	0,187	2,103	1	0,147	1,312	0,909	1,895
extensión tumor localizado			26,144	3	0,000			
extensión tumor regional	0,105	0,318	0,109	1	0,742	1,11	0,596	2,069
extensión tumor diseminado	1,925	0,827	5,415	1	0,02	6,858	1,355	34,714
extensión tumor desconocido	-1,533	0,922	2,768	1	0,096	0,216	0,035	1,314
localización pezón y porción central mama			10,91	6	0,091			
localización cuadrante superior interno	0,094	0,201	0,218	1	0,64	1,099	0,741	1,629
localización cuadrante inferior interno	-0,33	0,251	1,727	1	0,189	0,719	0,44	1,176
localización cuadrante superior externo	-0,179	0,165	1,179	1	0,278	0,836	0,606	1,155
localización cuadrante superior interno	-0,032	0,204	0,025	1	0,873	0,968	0,649	1,443
localización prolongación axilar	-2,214	1,019	4,725	1	0,03	0,109	0,015	0,804
localización tumoral sitios contiguos	-0,259	0,194	1,77	1	0,183	0,772	0,527	1,13
grado diferenciación I			30,082	3	0,000			
grado diferenciación II	0,099	0,179	0,306	1	0,58	1,104	0,777	1,569
grado diferenciación III	0,672	0,175	14,718	1	0,000	1,958	1,389	2,76
grado diferenciación desconocido	0,307	0,212	2,103	1	0,147	1,359	0,898	2,058
carcinoma invasivo pronostico excelente			0,871	4	0,929			
carcinoma invasivo pronostico bueno	0,222	0,389	0,328	1	0,567	1,249	0,583	2,676
carcinoma invasivo pronostico intermedio	0,029	0,511	0,003	1	0,955	1,029	0,378	2,805
carcinoma invasivo pronostico malo	0,261	0,368	0,502	1	0,479	1,298	0,631	2,671
carcinoma invasivo sin especificar	0,266	0,638	0,174	1	0,677	1,305	0,374	4,558
estadio I			29,3	6	0,000			

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
estadio IIa	0,563	0,255	4,856	1	0,028	1,755	1,064	2,895
estadio IIb	1,057	0,416	6,463	1	0,011	2,877	1,274	6,497
estadio IIIa	1,418	0,441	10,329	1	0,001	4,131	1,739	9,811
estadio IIIb	1,96	0,476	16,926	1	0,000	7,098	2,79	18,054
estadio IIIc	0,537	1,082	0,246	1	0,62	1,71	0,205	14,256
estadio IV	2,316	0,588	15,524	1	0,000	10,137	3,203	32,085
metástasis no			0,389	1	0,533			
metástasis si	-0,453	0,726	0,389	1	0,533	0,636	0,153	2,64
no afectación ganglionar			2,261	2	0,323			
si afectación ganglionar	0,213	0,278	0,585	1	0,444	1,237	0,717	2,135
sin información afectación ganglionar	0,465	0,314	2,187	1	0,139	1,591	0,86	2,946
demora	0,049	0,095	0,267	1	0,606	1,05	0,872	1,266
receptores estrógenos negativos	0,501	0,129	15,088	1	0,000	1,65	1,281	2,124
receptores progesterona negativos	0,215	0,117	3,393	1	0,065	1,24	0,986	1,558
tamaño patológico tumor TX			5,26	4	0,262			
tamaño patológico tumor T1	0,108	0,382	0,079	1	0,778	1,114	0,527	2,355
tamaño patológico tumor T2	0,265	0,367	0,522	1	0,47	1,303	0,635	2,675
tamaño patológico tumor T3	0,679	0,408	2,764	1	0,096	1,972	0,886	4,391
tamaño patológico tumor T4	0,153	0,436	0,124	1	0,725	1,166	0,496	2,74
tratamiento solo cirugía			37,66	7	0,000			
cirugía-quimioterapia	-0,303	0,181	2,798	1	0,094	0,738	0,517	1,054
cirugía-hormonoterapia	0,467	0,165	8,052	1	0,005	1,596	1,156	2,204
cirugía-radioterapia-hormonoterapia	-0,163	0,21	0,605	1	0,437	0,85	0,563	1,281
cirugía-quimioterapia-radioterapia	-0,205	0,171	1,45	1	0,229	0,814	0,583	1,138
cirugía-quimioterapia-hormonoterapia	-0,234	0,222	1,11	1	0,292	0,791	0,512	1,223
cirugía-hormonoterapia-radioterapia	0,248	0,246	1,014	1	0,314	1,281	0,791	2,077
cirugía-quimioterapia-radioterapia-hormonoterapia	-0,473	0,202	5,462	1	0,019	0,623	0,419	0,927

En este modelo las variables edad y los receptores de progesterona aunque no han sido significativos ($p < 0,05$) se acercan mucho a la significación.

SEGUNDO MODELO DE COX

En este segundo modelo de Cox hemos eliminado las variables que no han sido significativas; mantenemos las variables significativas y como ya hemos comentado anteriormente la edad y los receptores de progesterona.

Como podemos observar en la tabla 88 el Maximun Likelihood ratio nos indica que este modelo se ajusta mejor que el anterior.

Las variables que han resultado significativas en este modelo son las que se describen en la Tabla 88.

TABLA 88. SEGUNDO MODELO DE REGRESIÓN DE COX

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
6961,613	655,580	29	,000	529,184	29	,000	529,184	29	,000

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
grupo edad <40 años			19,378	2	,000			
grupo edad 40-49 años	-,386	,223	2,987	1	,084	,680	,439	1,053
grupo de edad => 50 años	,281	,187	2,274	1	,132	1,325	,919	1,910
extensión tumor localizado			94,840	3	,000			
extensión tumor regional	,159	,164	,940	1	,332	1,172	,850	1,617
extensión tumor diseminado	2,738	,286	91,628	1	,000	15,463	8,827	27,091
extensión tumor desconocido	-,705	,524	1,809	1	,179	,494	,177	1,380
localización pezón y porción central mama			11,815	6	,066			
localización cuadrante superior interno	,092	,198	,216	1	,642	1,096	,744	1,616
localización cuadrante inferior interno	-,340	,247	1,899	1	,168	,712	,439	1,154
localización cuadrante superior externo	-,175	,161	1,185	1	,276	,840	,613	1,150
localización cuadrante superior interno	-,030	,200	,022	1	,882	,971	,656	1,437
localización prolongación axilar	-2,254	1,012	4,956	1	,026	,105	,014	,764

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
localización sitios contiguos	-,286	,190	2,277	1	,131	,751	,518	1,089
grado diferenciacion I			32,611	3	,000			
grado diferenciacion II	,112	,178	,392	1	,531	1,118	,788	1,586
grado diferenciacion III	,692	,174	15,859	1	,000	1,998	1,421	2,809
grado diferenciacion desconocido	,281	,199	1,996	1	,158	1,325	,897	1,957
estadio I			116,154	6	,000			
estadio IIA	,722	,177	16,623	1	,000	2,058	1,455	2,912
estadio IIB	1,372	,224	37,585	1	,000	3,944	2,543	6,115
estadio IIIA	1,961	,246	63,293	1	,000	7,103	4,382	11,513
estadio IIIB	2,198	,242	82,238	1	,000	9,004	5,599	14,477
estadio IIIC	,932	1,027	,823	1	,364	2,540	,339	19,023
estadio IV	2,413	,477	25,536	1	,000	11,166	4,380	28,468
RE negativos	,493	,128	14,760	1	,000	1,637	1,273	2,104
RP negativos	,221	,117	3,600	1	,058	1,248	,993	1,568
tratamiento solo cirugia			39,027	7	,000			
cirugia-quimioterapia	-,312	,180	3,023	1	,082	,732	,515	1,041
cirugia-hormonoterapia	,450	,163	7,603	1	,006	1,569	1,139	2,160
cirugia-radioterapia-hormonoterapia	-,181	,209	,755	1	,385	,834	,554	1,256
cirugia-quimioterapia-radioterapia	-,236	,168	1,984	1	,159	,789	,568	1,097
cirugia-quimioterapia-hormonoterapia	-,259	,221	1,367	1	,242	,772	,501	1,191
cirugia-hormonoterapia-radioterapia	,261	,245	1,128	1	,288	1,298	,802	2,099
cirugia-quimioterapia-radioterapia-hormonoterapia	-,485	,200	5,880	1	,015	,616	,416	,911

La edad (grupo de 40-49 años) es menos significativa que en el modelo anterior ($p = 0,078$ vs $p = 0,084$) y los receptores de progesterona negativos se acercan más a la significación ($p = 0,065$ vs $p = 0,058$).

Las variables que en el primer modelo fueron significativas y resultaron factores pronósticos positivos y negativos para la expectativa de vida se mantienen en este segundo modelo

TERCER MODELO DE COX

En este tercer modelo de Cox hemos mantenido las variables del segundo modelo (edad, extensión tumoral, localización, grado de diferenciación, receptores de estrogénicos, receptores de progesterona, estadio del tumor) cambiando la variable tratamientos por la variable tratamiento quirúrgico.

Las variables que han resultado significativas en este modelo son las que se describen en la tabla 88.

TABLA 89. TERCER MODELO DE REGRESIÓN DE COX

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
9389,208	1072,488	31	,000	764,283	31	,000	764,283	31	,000

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
grupo edad <40 años			33,003	2	0,000			
grupo edad 40-49 años	-0,519	0,189	7,536	1	0,006	0,595	0,411	0,862
extensión tumor localizado			148,338	3	0,000			
extensión tumor diseminado	2,587	0,215	145,384	1	0,000	13,296	8,731	20,248
localización pezón y porción central mama			9,51	6	0,147			
localización tumoral prolongación axilar	-1,952	1,01	3,734	1	0,053	0,142	0,02	1,028
estadio I			116,524	6	0,000			
estadio IIa	0,561	0,15	13,939	1	0,000	1,752	1,305	2,352
estadio IIb	1,108	0,192	33,435	1	0,000	3,03	2,081	4,411
estadio IIIa	1,688	0,215	61,807	1	0,000	5,406	3,55	8,234
estadio IIIb	1,841	0,216	72,407	1	0,000	6,301	4,123	9,627
estadio IV	2,217	0,382	33,682	1	0,000	9,178	4,341	19,403
receptores estrogrenos negativos	0,431	0,106	16,657	1	0,000	1,54	1,251	1,894
receptores progesterona negativos	0,258	0,102	6,335	1	0,012	1,294	1,059	1,582
grado diferenciacion I			43,955	3	0,000			

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
grado diferenciacion III	0,561	0,146	14,674	1	0,000	1,752	1,315	2,334
tumorectomía con vaciamiento ganglionar			87,423	9	0,000			
tumorectomía sin vaciamiento ganglionar	0,365	0,165	4,91	1	0,027	1,441	1,043	1,99
tumorectomía sin información ganglionar	1,121	0,313	12,83	1	0,000	3,068	1,661	5,667
cuadrantectomía sin información ganglionar	2,894	0,731	15,672	1	0,000	18,065	4,311	75,702
mastectomía simple/subcutánea con vaciamiento ganglionar	0,728	0,124	34,395	1	0,000	2,07	1,623	2,64
mastectomía simple/subcutánea sin vaciamiento ganglionar	1,424	0,225	39,939	1	0,000	4,153	2,671	6,46
mastectomía simple/subcutánea sin información ganglionar	1,571	0,289	29,635	1	0,000	4,814	2,734	8,476
mastectomía radical	0,644	0,133	23,55	1	0,000	1,905	1,468	2,471

Las variables que en el primer modelo fueron significativas y resultaron factores pronósticos positivos y negativos para la expectativa de vida se mantienen en este tercer modelo excepto la localización tumoral en prolongación axilar ($p=0,053$). (Tabla 89)

Destacar que en este modelo si han sido significativas:

La edad siendo un **factor pronóstico positivo** para la expectativa de vida tener entre 40-49 años con respecto a tener menos de 40 años.

Los receptores de progesterona siendo un **factor pronóstico negativo** tener receptores negativos con respecto a tenerlos positivos.

En cuanto al **tratamiento quirúrgico** realizado han resultado **factores pronósticos negativos** para la expectativa de vida todos los tipos de cirugía en comparación con la tumorectomía con vaciamiento ganglionar.

DISCUSIÓN

DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM.

Las vías para detener la cascada de muertes producidas por el cáncer son dos: intentar reducir el número de casos nuevos cada año, prevención primaria, e incrementar las posibilidades de supervivencia y de cura de aquellos que ya han desarrollado el cáncer, diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento. La información de la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer es, por tanto, la llave indicadora del control del cáncer, junto con la incidencia y la mortalidad.

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. Sin embargo, este tipo de investigaciones, seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos. Si los resultados son buenos, se incorporan a la práctica clínica rutinaria.

Posteriormente es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores.

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. Esta información es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, puesto que, entre otros, implica aunar esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes, métodos de análisis y comparación del efecto de los ítems recogidos sobre las supervivencias de las distintas poblaciones.

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar hasta 1995, en Europa (183).

Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así el *National Cancer Data Base* es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles (184).

Como curiosidad, destacar que el primer registro de cáncer en los EE.UU. fue hospitalario (*Yale-New Haven Hospital Cancer Registry*).

En nuestro caso, como se ha visto en SUJETOS y métodos los datos proceden del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid. Este registro de tumores lleva en marcha desde el año 1989. Es un registro hospitalario con las ventajas e inconvenientes que esto supone.

Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, la mejora de la atención al paciente, la educación profesional, la información administrativa así como la investigación clínica.

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos la mejoría de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y base de datos comunes. Intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores. Types of Registries. SEER's Training Web Site. 2005. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).

Todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Ello nos permite deducir que no se pueden calcular incidencias, existe el sesgo de selección de los pacientes, pero obviamente ello no afecta a la validez interna del estudio con lo cual los resultados no son extrapolables a la población.

Además, hasta la fecha no registran variables que permitan calcular factores de riesgo, en nuestro caso, consumo de alcohol y tabaco, historia reproductiva, ocupación profesional, entre otros.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, a evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros.

Cada uno de los tipos de registros presenta sus ventajas y sus inconvenientes, pero creemos firmemente que la calidad en el diagnóstico en el caso de los hospitalario es sensiblemente superior a la de los poblacionales; a mayor abundamiento el registro de nuestra Comunidad sufre controles periódicos de calidad (185).

Sin embargo dada la estructura del registro no es posible determinar el tiempo libre de enfermedad y sería un tanto cuestionable el cálculo de las posibles recidivas.

En el mismo sentido no contamos con datos referentes a las variables de persona, sólo conocemos la edad, por lo que no podemos tener en cuenta los diferentes factores de riesgo que la literatura apuntan que intervienen en el cáncer de mama; pero no es menos cierto que en ningún momento nos hemos planteado abordar un diseño epidemiológico observacional.

CONSIDERACIONES SOBRE VARIABLES EMPLEADAS

La agrupación de las variables se ha realizado con el fin de marginar la dispersión de los datos, como ocurre con la histología, la edad que se ha dividido en menores de 40, entre 40 y 49 y de 50 y más años, dado que no conocíamos si las pacientes eran o no premenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas, como se ha comentado con anterioridad (186;187).

Sin embargo, existen variables modificadas en aras a obtener una mayor información de los datos del registro o cuyo concepto es importante definir para evitar confusiones:

LA EXTENSIÓN TUMORAL

Se ha modificado para evitar la dispersión de los datos en el análisis de Cox, eliminando los casos "*in situ*", sin embargo en el análisis descriptivo se ha mantenido.

Cierto es que el cáncer invade siempre la membrana basal, pero en el caso de la mama y de la vejiga, la literatura admite el carcinoma "*in situ*" (188).

LOS TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES (TPM)

La mayoría de los trabajos manejan la definición de TPM de Warren y Gates (189) cuyas líneas principales se incluyen en la definición que maneja el SIDC, procedente de las recomendaciones de la IARC (190).

LA SUPERVIVENCIA

La supervivencia de un paciente de cáncer se estima como la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas (191;192).

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 años).

Se consideran censurados todos los pacientes vivos con cáncer cuando se realiza el análisis o fallecidos por causa diferente al tumor primario

La supervivencia causa-específica es aquella que considera exclusivamente la mortalidad debida a la progresión del tumor.

Esta supervivencia causa específica se consigue por el cruce de los datos registrados con las causas de mortalidad.

Sin embargo, en algunos países este cruce de datos no es posible bien por problemas de confidencialidad, bien por la cantidad de recursos que se precisan o porque la calidad de la información sobre la causa de la muerte no es la deseable.

Así pues se ha desarrollado el concepto de Supervivencia relativa que es la razón entre la supervivencia esperada en un grupo de pacientes con cáncer y la esperada de la mortalidad en la población general (193;194). Su objetivo es evitar el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente debida a causas que no son el tumor primario. Además permiten comparar las supervivencias de distintos grupos erarios (192).

En ocasiones, el concepto de supervivencia relativa se ha hecho paralelo al de supervivencia causa específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte por causa del cáncer).

Así se diferencia de aquella supervivencia total o global, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

Nuestra población de cáncer de mama se mantiene constante o ligeramente creciente a lo largo de los años que constituyen el estudio.

Aunque, evidentemente, sólo con estos datos no podemos hablar de tendencias, coincidimos con otros registros, que destacan un incremento de este tipo de tumores.

El numero de casos encontrado por nosotros durante 7 años de seguimiento ha sido superior al encontrado en Canarias (1494 casos), Asturias (1898 casos), Cuenca (375 casos), Gerona (782 casos), Albacete (639 casos), Granada (1255 casos), Mallorca (1049 casos), Murcia (1468 casos), Navarra (1227 casos), Tarragona (1342 casos), Zaragoza (1763 casos) (195).

Estos datos han sido obtenidos por los diferentes registros durante un tiempo diferente al nuestro, como media en cuatro años, en cualquier caso son datos procedentes de registros poblacionales.

En conjunto totalizan 13292 casos, cifra inferior a la analizada por nosotros, si bien es cierto que en nuestro caso el periodo de seguimiento es mayor.

Nuestros casos han aumentado, al igual que sucede en otros 16 países europeos; ello pudiera deberse a un incremento en la búsqueda de casos, es decir en los programas de screening, así en los países que lo tienen implantado el aumento ha oscilado entre 0.8 y 2.8% antes de realizarse el cribado y han pasado a un aumento del 1.2 al 3.0% (196).

Es cierto que la incidencia aumenta de un modo importante desde 1999 y va poco a poco disminuyendo, especialmente se nota esta disminución en el 2.003, evento éste que también nos ocurre a nosotros.

Esta disminución puede ser achacable a un abandono de la terapia hormonal sustitutiva (197).

Nuestro país se ha mantenido dentro de aquellos en los que la frecuencia de presentación del cáncer es media baja.

EDAD

La edad media de nuestra población, ($58 \pm 14,05$), coincide con la del Proyecto "El Alamo II" (198).

La edad media encontrada en la literatura sajona (Tabla 90) varía desde 62, superior a la nuestra a 50 ± 12 , cifra ésta más próxima a la nuestra (199;200).

TABLA 90. COMPARACIÓN EDAD

	Nuestros datos		NCDB	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
15-29	109	0,9	679	0.39
30-39	848	7,1	7439	4.28
40-49	2703	22,6	32277	18.58
50-59	3018	25,2	44427	25.57
60-69	2531	21,1	38786	22.33
70-79	1924	16,1	31064	17.88
≥ 80	847	7,1	17346	9.98

Se puede comprobar como la distribución proporcional de los casos coincide con nuestros resultados en los siguientes puntos:

En el grupo etario de 50-59 años en el que la coincidencia es perfectamente superponible entre nuestros resultados y los del NCDB, sucediendo algo parecido en el grupo de 60-69 años.

El cáncer de mama en nuestra población es más frecuente en las mujeres entre 50 y 59 años y entre 40 y 49 años, al igual que ocurre con la serie americana.

Llama la atención que en nuestra serie son más abundantes los casos entre las menores de 40 años, comparativamente con la serie del NCDB.

Curiosamente es prácticamente coincidente entre las mujeres que pertenecen a los grupos etarios de 70 y más años (201).

En cualquier caso se estima que el cáncer afectará más a mujeres de 70 y más años, especialmente en los países más desarrollados, así en un futuro próximo se estima que la prevalencia superará el 7% en este grupo etario (202).

LOCALIZACIÓN TUMORAL

La localización más frecuente encontrada en nuestra serie se ha correspondido con el cuadrante supero externo (46.8%), que es sensiblemente mayor que la publicada igualmente para mujeres españolas por el grupo Dexeus (30.55 %) (203).

La localización a nivel del pezón se ha correspondido con un 7.3%, cifra sensiblemente menor a la encontrada por Lorenzo referida a la mama masculina que es de un 70.2% (Lorenzo N., García Rosado M.V. El cáncer de mama masculino en la CAM. Datos no publicados)

EXTENSIÓN TUMORAL

En cuanto a la extensión tumor podemos comprobar como el porcentaje de tumores localizados es el menor de la literatura consultada, sin embargo no sucede lo mismo en el caso de los regionales y diseminados en los que nuestra serie presenta cifras menores (Tabla 91), en el caso de los regionales con respecto a los Europeos, aunque mayores que los de la serie del SEER, y afortunadamente el porcentaje de diseminados es la mitad que la publicada en las estadísticas americanas (204;205).

TABLA 91. EXTENSIÓN TUMORAL DE NUESTRA SERIE Y OTRAS, EN PORCENTAJES

EXTENSIÓN	NUESTRA SERIE	SEER	DATOS EUROPEOS
Localizados	48.9	61.0	53.4
Regionales	34.5	31.0	40.9
Diseminados	3.0	6.0	

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Los resultados encontrado por nosotros coincide en líneas generales para los grados I y II, siendo menor el porcentaje de casos con grado III en nuestro estudio. con los publicados por Lestón, que presenta 19%, 34% y 47% para los grados I, II y III respectivamente (en nuestro caso 16.2, 33.9 y 29.8); los resultados publicados por Carey discrepan de los nuestros al ser la frecuencia de los tumores de grado I mayor que la de nuestro estudio (25%), menor para el grado II (29%) y muy superior para el grado III (46%). El grado III (29.8%) en nuestras pacientes es, igualmente bastante menos frecuente que la que publica Crabb, referido a población canadiense (61% de grado III) (206-208).

AFECTACIÓN GANGLIONAR

El 59% de las pacientes no presentaron afectación ganglionar, lo que nos hace coincidir con pacientes pertenecientes al hospital de Gijón, que presenta un porcentaje de mujeres sin afectación ganglionar de 56.4% de un total de 769 mujeres, igualmente nos ocurre con lo publicado por Carey, que encuentra un 61% de pacientes sin afectación.

En otro estudio, referido a mujeres españolas, no encuentran afectación ganglionar en el 55.7%; este estudio se ha realizado en registro de tumores de base hospitalaria, si bien su población es sensiblemente inferior a la nuestra (145 pacientes, versus 16109)

El grupo del ALAMO II encuentra un 54% de pacientes sin afectación ganglionar, de 1 a 3 ganglios 24.8%, de 4 a 9 12.2% y más de 10, 7.2%, lo que en líneas generales coincide con nuestros datos, excepto en N2 y N3 que nuestros porcentajes son menores.

El 43.5% tenían afectación ganglionar, sin embargo no diferencian por numero de ganglios de las pacientes de Gijón (209-212).

METASTASIS

Un trabajo realizado en Holanda sobre 116 mujeres no encuentran metástasis en 105, lo que se corresponde con el 90%, porcentaje discretísimamente inferior a la cifra encontrada por nosotros (93.3%). Nuestros resultados se corresponden como cabria de esperar con la extensión tumoral y el tamaño tumoral, son los casos diseminados y los de mayor tamaño los que con mayor frecuencia metastatizan a distancia (213).

ESTADIO

Los resultados encontrado por nosotros coincide en líneas generales para el estadio I y IV con el NCDB y CBCS (Tabla 92); en el estadio II nuestros datos, aunque son algo superiores, se acercan más a los resultados obtenidos por el NCDB; el estadio III coinciden con los obtenidos por el estudio Álamo II y el estadio IV coincide con los resultados obtenidos tanto en el NCDB como en el CBCS. Los tumores en estadio II son los más frecuentes en todas la series excepto en el NCDB. Tanto el NCDB como el estudio Álamo II son estudios hospitalarios y el CBCS es un estudio observacional de casos y control (214-216).

TABLA 92. COMPARACIÓN ESTADIO TUMORAL CON OTRAS SERIES

ESTADIO AJCC	Nuestro estudio	NCDB ₁	CBCS ₂	ALAMO II
	Porcentajes	Porcentajes	Porcentajes	Porcentajes
ESTADIO 0	10,4	18.24		
ESTADIO I	33	36.73	39	24,3
ESTADIO II	37,8	25.39	51	53,1
ESTADIO III	14,5	9.70	8	14,9
ESTADIO IV	3,1	3.33	3	5,9
DESCONOCIDO	4,3	6,61	4	1,8

Tomado de National Cancer Database 1 Carolina Cancer Study 2

TAMAÑO DEL TUMOR

El tamaño del tumor se asocia fuertemente con la existencia de metástasis en el cáncer de mama, lo que es un factor pronóstico importante.

Existen publicaciones en las que se afirman que las lesiones multifocales favorecen más la difusión linfática que las lesiones únicas (217-219).

Este hecho ha incitado a considerar la suma de los diámetros de todos los nódulos como una variable para evaluar el pronóstico en el caso de las lesiones multifocales (220;221).

Se han estudiado 122 pacientes con lesiones multifocales y se comparan, retrospectivamente, con 177 mujeres con lesiones unifocales, se correlaciona el tamaño del tumor con las metástasis vía linfáticas, comprobándose que lo que realmente se asocia con las metástasis es el tamaño del tumor y no la suma de las diferentes lesiones (222).

El 45.7% de los tumores diagnosticados en nuestra serie tenían un tamaño < de 2 cm., lo que coincide con el 4.2% encontrado en la literatura, tumores > de 2cm y < de 5 cm. hemos detectado el 29.2% versus al 31.4% detectado por otros, > 5 cm. encontramos 4.2% versus 5.2%; como se desprende de lo anterior nuestros resultado son muy semejantes (223)

Los tamaños publicados por Clayforth et al es muy dificultoso de poderlos comparar con los nuestros por dos razones fundamentales: primero los intervalos de clase que presentan son diferentes y además, los más recientes están referidos a 1999; el hecho de discutirlo aquí obedece a que la frecuencia de presentación es muy similar, así menores de 20 mm son los más frecuentes.

En nuestro país, el grupo de Gijón, encuentra una frecuencia para tumores menores de 2 cm de un 41.8%, algo inferior al encontrado por nosotros (45.7%), para mayores de 2 cm y menores 5 cm. encuentran 39.8%, algo superior a los de nuestra serie, 29.2%, en los mayores de 5 cm., los resultados son de 4.7 vs 4.2% y para cualquier tamaño con extensión directa encuentra un poco más que nuestra serie 7.6 vs 5.9%, estas diferencias pueden deberse a que en nuestra serie el tamaño se ha considerado como tamaño patológico y no el tamaño clínico (224).

TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES

La coexistencia de estos tumores puede hacer que repercuta de un modo muy sensible en la mortalidad de la pacientes y por consiguiente en la supervivencia de las mismas, en USA se han podido detectar hasta en un 25 % de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, en tanto que en nuestra serie sólo lo hemos detectado en un 4.8%; en una serie japonesa encuentran tras 8,6 años de seguimiento un 6.1%, dato éste más próximo al encontrado por nosotros (225).

Estas diferencias encontradas bien pudieran deberse a que las mujeres de nuestra serie, que tienen una edad media de 58 años, aún han mantenido unos estilos de vida bastante diferentes a los de la mujer americana; a la vista de la Encuesta Nacional de Salud, no será extraño que dentro de

algún tiempo estas cifras se incrementen, dado que nuestras adolescentes el habito tabaquico y la ingesta de alcohol es similar, cuando no superior a los varones (226).

RECEPTORES HORMONALES

La frecuencia de receptores estrogénicos positivos ha sido superior en nuestra serie con respecto a la literatura consultada, excepto en lo publicado por Kakugawa (Tabla 93).

Como se puede observar en todos los estudios, incluidos los nuestro, los receptores estrogénicos positivos son más frecuentes que los de progesterona. (186;227-229).

TABLA 93. COMPARACIÓN RECEPTORES HORMONALES CON OTRAS SERIES, EN PORCENTAJES

RH	Nuestra serie	CBCS ₁	McCarthy ₂	G.Gijón ₃	Kakugawa ₄
RE Positivos	68.3 %	60%	53.7%	45.4%	72.5%
RP Positivos	57.1%	56%	46.2%	45.4%	57.0%

HISTOLOGÍA

Los carcinomas in situ en nuestra serie ha supuesto un 11%, en tanto que un trabajo italiano publican un 7.7% y en un trabajo sueco encuentran un 9%.

La incidencia de carcinomas in situ, ajustados por edad, en el periodo

2000-2004 en EEUU (datos del SEER) fue del 25.4 casos por 100.000 habitantes . (SEER Cancer Statistics Review 1975 - 2004. National Cancer Institute)

El carcinoma ductal in situ ha sido el más frecuente en nuestras pacientes con un 91% de los casos, siendo superior a un estudio realizado en Italia que ha sido del 68% y a un estudio sueco donde el 79% de los carcinomas in situ han sido ductales. (230;231)

Respecto al carcinoma invasivo aquí sólo vamos a discutir de los dos grupos tumorales más abundantes encontrados en nuestra serie que han sido el C. ductal infiltrante (69%) y el C. lobular infiltrante (9.9%), al igual que aparece en otros trabajos publicados.

El carcinoma ductal infiltrante es el que con más frecuencia se ha detectado en la serie americana NCDB, correspondiéndose con un 66.07%, en nuestra serie este carcinoma se ha correspondido con un 69%, lo que coincide en líneas generales con la serie antes mencionada, siendo inferior a la publicada por Craab et al. que encuentra 89.1%

En cuanto al carcinoma lobular detectado en nuestra serie ha sido el 9.9%, versus 8.75% que publica el NCDB y de 10.9% en la serie de Craab

En todos los artículos revisados el Carcinoma ductal infiltrante es con diferencia el carcinoma invasivo más frecuente.(232-234).

TRATAMIENTOS

Llegados a este punto queremos aclarar que lo único que haremos es comparar los gestos terapéuticos encontrados con los de otros trabajos.

Como ya se ha especificado con anterioridad, los casos “sin tratamiento”, se corresponden con aquellas pacientes que se les ha diagnosticado en un Centro de la Comunidad de Madrid y que posteriormente han recibido tratamiento en otro lugar o centro, desconociendo el tipo de tratamiento. Cabe pensar que por este hecho, podría existir una duplicidad en los datos, esto no es así por el exhaustivo trabajo de control de los mismos que realiza el SIDC.

Fundamentalmente haremos la discusión con los datos publicados por el NCDB por una serie de razones, entre las que destacamos, que sus datos proceden de registros hospitalarios y que los datos que presentan son los más actualizados que hemos encontrado (Tabla 94).

TABLA 94. COMPARACIÓN TRATAMIENTOS CON OTRAS SERIES, EN PORCENTAJES

Tratamientos	Nuestra serie	NCDB
Sólo cirugía	7.8%	27.13%
Cirugía más Radioterapia	3.9	13.31
Cirugía más quimioterapia	6.5	10.33
Cirugía + radioterapia + quimioterapia	11.8	10.35
Cirugía + Radioterapia + Hormonoterapia	13.8	14.76
Cirugía + Hormonoterapia	7.7	7.14
Cirugía + Radio + Qui. + Hormonoterapia	11.4	6.49
Cirugía. + Quimioterapia + Hormonoterapia	4.7	2.86

Nos llama la atención las diferencias encontradas con respecto a la cirugía, (7.8% vs 27.13%), ello pudiera obedecer a que la serie americana sólo se refiere al primer tratamiento recibido, aunque sea una combinación de varios gestos terapéuticos y en nuestro caso hablamos de secuencia de tratamientos.

Por otra parte parece ser que cuando hablan de cirugía se refieren a una cirugía conservadora seguida de radioterapia local, como parte de la terapia para la conservación de la mama (consiste en radiación post operatoria de haz externo a toda la mama a dosis de 45 a 55 Gy) (235-240)

Además el porcentaje de pacientes con estadio I y II son menores en nuestra serie que la publicada por el NCDB y el tratamiento en estos estadios es cirugía asociada a radioterapia (241). El resto de la actitud terapéutica coincide en líneas generales.

ANÁLISIS BIVARIANTE

EDAD E HISTOLOGIA

Al asociar la edad, que previamente habíamos dividido con tres puntos de corte, con la histología podemos observar como es el carcinoma ductal infiltrante es el más frecuentemente encontrado, al igual que sucede con el registro hospitalario publicado por el NCDB (242), con Sami et al y con lo publicado por Manders et al referido a Holanda (213;243)

Si el carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente de todos los tipos histológicos, con gran diferencia, es lógico que sea el más frecuente en todas las edades.

EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

El tumor localizado es la forma más frecuente de presentación en las mayores de 40 años, especialmente en las de más de 50 (50,4%), en tanto que en las menores de 40 años la extensión del tumor al diagnóstico se corresponde con la forma regional (45,2%).

En los datos publicados por el SEER, la extensión localizada en las mujeres de 50 o más años fue del 63% y en las mujeres menores de 50 del 54%. En nuestro estudio la extensión localizada en las mujeres de 50 y más años ha sido el 50,4% y en mujeres menores de 50 el 45,2%. (SEER Cancer Statistics Review 1975 - 2004. National Cancer Institute).

Estas diferencias podría explicarse por la edad en la que se inicia el cribado poblacional, en EEUU desde el año 2000, se recomienda el cribado mamográfico en las mujeres a partir de los 40 años mientras que la Comunidad de Madrid el cribado está indicado en el grupo de edad de 50-69 años (134).

EDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Nuestros resultados entre las mujeres < 50 años y ≥ 50 años, coinciden con los publicados por Borugian, en las primeras los tumores poco diferenciados son los más frecuentes (52%) y en las segundas los moderadamente diferenciados (54.3%) (244). Pero si comparamos a las mujeres < 40 años con las de 40-49 años, en nuestro estudio, vemos que las mujeres más jóvenes tiene con más frecuencia tumores poco diferenciados.

Discrepamos con lo publicado por el grupo de Gijón ya que en las mujeres de < 40 años el grado intermedio es el más frecuente (38.3%) (245).

EDAD Y AFECTACIÓN GANGLIONAR

Entre las mujeres de 50 y más años la ausencia de afectación ganglionar aparece en el 60% de los casos, coincidiendo con Sami et al en Holanda (243) e igualmente con otros autores (246;247) .

Estos resultados son consecuentes con la extensión del tumor al diagnóstico, en este grupo de edad, que recordemos era localizado en el 50,4% de los casos.

Otros autores publican que entre las menores de 50 tienen afectación ganglionar el 55%, siendo en nuestra serie menor, el 38,3% para las mujeres < 40 años y el 31% para las mujeres de 40-49 años (213).

EDAD Y METASTASIS

El 91.5% de las mujeres con edad ≥ 50 años en nuestra serie no presentaron metástasis versus el 90% encontrada por Manders.

Coincidimos igualmente en el caso de las premenopáusicas con el mismo autor (213).

EDAD Y ESTADIO DEL TUMOR

El estadio II ha sido el más frecuente en todos los grupos etarios, si bien hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, es en las mujeres más jóvenes (<40 años) donde la frecuencia ha sido mayor. En las mujeres ≥ 50 años el estadio I solo ha sido un 2% menos frecuente que el estadio II. En estos estadios nuestros datos coinciden con el NCDB para los grupos de edad de 40-49 años y ≥ 50 años, pero no así con el grupo de mujeres < de 40 en el estadio II donde nuestra población presento frecuencias mayores (47,7% vs 25,5%) en el estadio I la frecuencia ha sido la misma (25%). Destacar que en las mujeres < de 50 años, la frecuencia de diagnostico del tumor en estadio 0 es mayor en los datos reportados por el NCDB que en nuestra serie. (248).

Es posible que estos resultados obedezcan a los efectos beneficiosos del screening y que también explique las diferencias encontradas, con el registro hospitalario americano, por la edad diferente de recomendación del mismo, como ya se ha comentado.

EDAD Y TAMAÑO DEL TUMOR

En todos nuestros grupos etarios el T1 (tumores menores de 2 cm), son los más frecuentes, coincidiendo las mujeres mayores de 40 años con el grupo de Gijón y discrepando con los referidos a las menores de 40 años (40% vs 28.3%). En el estudio de Manders et al, las posmenopausicas presentan un tamaño T1 que coincide con los de nuestra serie.

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

De un total de 335.191 pacientes con cancer de mama, procedentes del registro de tumores SEER, en un periodo de tiempo de 17 años detectan un 12% de tumores primarios múltiples, comprobando que el riesgo disminuye con la edad, pero en el caso de ser el tumor primario un cáncer de pulmón; el riesgo, evidentemente, se incrementa con la edad.

En el capitulo descriptivo hacíamos una serie de reflexiones que retomamos ahora, añadiendo que el periodo de seguimiento efectuado por los autores es sensiblemente mayor que el seguido por Mariotto en esta ocasión y además que el numero de enfermas es igualmente superior a la comentada con anterioridad (249).

EDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Se ha visto como la demora de 40 y más días se aumenta con la edad, de las mujeres de 50 y más años sólo el 26% recibieron tratamiento antes de los 40 días.

EDAD Y TRATAMIENTOS

Entre las menores de 40 años la cirugía, más quimioterapia más radioterapia ha sido el tratamiento más frecuente entre nosotros (19.5%), en tanto que en NCDB ha sido de un 22%

En grupo etario de 40 a 49 años en nuestra serie el tratamiento más frecuente ha sido cirugía, más quimioterapia, más radioterapia más hormonoterapia con un 16.2% vs 12.25%

En el mismo grupo etario el segundo tratamiento más frecuente ha sido la cirugía, más quimioterapia, más radioterapia, que representan el 15.2% vs 16.4%

Entre las pacientes de 50 y más años los dos tratamientos, más usuales, y además con idéntica frecuencia han sido la cirugía más hormonoterapia y la cirugía más radioterapia más hormonoterapia; 11.2%; en lo publicado por el NCDB representan el 7%. El tratamiento con hormonoterapia se ha mostrado más frecuente entre mujeres posmenopáusicas, lo que era de esperar por los resultados obtenidos en relación con los receptores hormonales y la edad.

Ante estos resultados podemos decir que la actuación por parte de nuestros clínicos es similar a la que emplean los americanos.

En relación con el tipo de tratamiento quirúrgico realizado, en mujeres mayores de 50 años el gesto quirúrgico más frecuente ha sido la mastectomía simple subcutánea con vaciamiento ganglionar, con marcadas diferencias entre nuestros resultados (22.5% vs 88%) y los pertenecientes al grupo de S. Antonio sobre un total de 35.058 enfermas (243).

No obstante al comparar los resultados de nuestra serie con los del NCDB podemos comprobar que la cirugía conservadora es el tratamiento quirúrgico más habitual en todos los grupos de edad, lo que coincide en líneas generales con la serie americana (250).

HISTOLOGIA

CARCINOMA IN SITU Y EDAD

Las diferencias encontradas entre la edad y el tipo histológico de los carcinomas in situ en nuestro estudio, se corresponden con la encontrada en otros estudios. El carcinoma lobular in situ es más frecuente en las mujeres < de 50 años, mientras que el ductal in situ lo es en las mujeres > 50 años (251) En un estudio sueco se dice que la incidencia del carcinoma lobular in situ disminuye entre mujeres postmenopáusicas (252)

CARCINOMAS IN SITU Y RECEPTORES HORMONALES

En nuestra población la presencia de receptores estrogénicos positivos en el carcinoma ductal in situ fue de 76%, datos muy similares a los publicados por Thomas J et al en el 2008 (79% RE positivos en 1684 casos).

En relación con los receptores de progesterona en estos carcinomas in situ nosotros hemos encontrado receptores positivos en el 61,5% de los casos, algo inferiores a los publicados por Yang et al que refieren que el 79,2% de sus mujeres presentaban RP positivos (253;254).

CARCINOMAS IN SITU Y TRATAMIENTO

La cirugía es el tratamiento de elección en el carcinoma ductal in situ, siendo la mastectomía, hasta hace poco tiempo, la cirugía de elección en el CDIS.

A causa del éxito obtenido con la cirugía conservadora, en el tratamiento del carcinoma invasor, se han realizado varios estudios para comparar la mastectomía con la cirugía conservadora (estudio NSABP) y la cirugía conservadora sola y asociada a radioterapia con o sin hormonoterapia (EORTC).

En nuestro estudio el 18,3% de las mujeres fueron tratadas solo con cirugía y al resto se les asociaron otros tratamientos radioterapia (16,7%), radioterapia y hormonoterapia (15,2%) y otros.

La cirugía conservadora fue la técnica quirúrgica más frecuente (77,9%). Como podemos ver los tratamientos aplicados por nuestros clínicos son los recomendados y utilizados por las sociedades científicas.

En relación con el carcinoma lobular in situ también se recomienda el tratamiento quirúrgico conservador e incluso debido a que suele ser multicéntrico solo biopsia excisional y seguimiento de las pacientes; a veces se considera la realización de una mastectomía profiláctica bilateral. En ninguno de los tratamientos quirúrgicos esta indicado el vaciamiento ganglionar.

La utilización de la hormonoterapia en el CLIS ha disminuido el riesgo de desarrollar posteriormente un carcinoma invasor.

En nuestro estudio al 78,5% de las mujeres se les realizó una tumorectomía sin vaciamiento ganglionar y al 6,7% una mastectomía simple sin vaciamiento ganglionar. El 27,7% de las mujeres recibieron hormonoterapia asociada al tratamiento quirúrgico. Coincidiendo, en líneas generales con lo publicado a nivel internacional, en cualquier caso en nuestra serie el numero de carcinomas lobulares in situ no ha sido muy abundante, sólo 152 casos (255-257).

Solo nos vamos a referir a los dos carcinomas invasivos más frecuentes en nuestra serie, hecho este que coincide con la bibliografía consultada: el carcinoma ductal infiltrante (carcinomas invasivos de mal pronóstico) y el carcinoma lobular infiltrante (carcinomas invasivos de buen pronóstico) comparándolo con otros estudios (Tabla 95).

Como podemos observar en relación con la edad las diferencias con Arpino no son importantes, el CDI en mujeres < de 50 años es más frecuente que el CLI y al contrario en las mujeres de 50 o más años.

En relación con el tamaño del tumor, en la serie de Arpino los tumores mayores de 5cm, para los dos carcinomas invasivos, son menos frecuentes que en nuestra serie, estas diferencias pueden deberse a que en nuestras pacientes el tamaño del tumor es el tamaño patológico.

Las diferencias encontradas con la afectación ganglionar pueden ser debidas al porcentaje de mujeres con ausencia de requisitos para determinar la afectación ganglionar, en nuestro estudio

El estadio del tumor, comparando nuestros datos con los del NCDB, la frecuencia de presentación del estadio II para los dos tipos de carcinomas ha sido más elevado en nuestro estudio y el estadio I más elevado en el NCDB. Estas diferencias también pueden ser debidas, como ya se ha comentado en el tamaño del tumor, a que sea el tamaño patológico en nuestra serie y tamaño clínico al que se refiere la serie del NCDB.

En relación con los receptores hormonales nuestros datos coinciden con los de Arpino et al.

En el CLI la presentación de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) positivos, es más frecuente que en el CDI.

**TABLA 95. DIFERENCIAS DEL CLI Y CDI, CON LA EDAD Y CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.
COMPARACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO CON OTRAS SERIES, EN PORCENTAJES**

		NUESTRO ESTUDIO		ARPINO ET AL		NCDB	
		CLI	CDI	CLI	CDI	CLI	CDI
Edad	<50 años	24,7	30,8	19,4	27,8		
	≥50 años	75,20	69,20	80,6	72,2		
Tamaño del tumor	≤ 2cm	44,5	52,4	46,1	51,3		
	>2cm y ≤ 5cm	35,2	33	39,8	39,5		
	>5cm	8,5	4,2	14	9,1		
Afectación ganglionar	0	54,3	53,8	57,3	58		
	≥ 1	30,2	38,3	42,7	42		
	Nx ¹	8,8	7				
Estadio del tumor	I	33,3	37,2			37,7	46,1
	II	41,9	43,3			32,7	32,1
	III	16,3	12			16,3	11,4
	IV	3,9	3,1			4,6	3,5
	Desconocido	4,6	4,4			8,4	6,8
Receptores hormonales positivos	estrógenos	90,6	77,7	92,7	81,2		
	progesterona	73,3	65,6	67,4	60,2		

1 Ausencia de requisitos para definirse.

En relación con el tratamiento en nuestro estudio la cirugía asociada a quimioterapia radioterapia y hormonoterapia ha sido el tratamiento más frecuente tanto en el CDI como en el CLI; sin embargo en la serie de NCDB el tratamiento más frecuente ha sido la cirugía asociada a radioterapia y hormonoterapia en ambos casos (258;259).

RECEPTORES HORMONALES

Hemos comparando los resultados obtenidos en nuestro estudio con los obtenidos por Dunnwald et al; que incluye en su serie una población de 155,175 mujeres, con cáncer de mama invasivo, del registro poblacional del SEER desde 1990-2001.

Como podemos observar en la tabla nuestros resultados se ajustan a los de Dunnwald et al, fundamentalmente en la afectación ganglionar donde aproximadamente el 60-65% de las mujeres con receptores hormonales positivos no presentan afectación ganglionar y en el grado de diferenciación, los tumores poco diferenciados son los que con menor frecuencia presentan receptores hormonales positivos.

En relación con el estadio del tumor, las mujeres que han presentado un estadio I, en nuestro estudio, solo un 38% han presentado receptores hormonales positivos frente a un 51% en el estudio de Dunnwald et al. En el estadio II y III coincidimos y en el estadio IV nosotros hemos encontrado más mujeres con receptores hormonales positivos (11% vs 5,7%).

Por grupos etarios las diferencias más importantes están en las mujeres menores de 40 años, donde la frecuencia de receptores hormonales positivo en nuestro estudio es mayor y en las mujeres de 50 años o más, donde los receptores positivos son más frecuentes en el estudio de Dunnwald et al.

Si bien en todos los grupos etarios tanto en nuestra serie como la de Dunnwald, y otros, los receptores de estrógenos positivos son más frecuentes que los de progesterona.

El tamaño del tumor y su asociación con los receptores de estrógenos y progesterona, en el estudio de Dunnwald presentan una frecuencia algo más elevada que nosotros (243;260;261).

TABLA 96. RECEPTORES HORMONALES Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES, COMPARACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO CON EL ESTUDIO DE DUNNWALD ET AL, EN PORCENTAJES

		NUESTRO ESTUDIO		DUNNWALD ET AL	
		RE POSITIVOS	RP POSITIVOS	RE POSITIVOS	RP POSITIVOS
Edad en años	< 40	70,6	65,1	58,3	55,2
	40-49	78,8	73	69	65,8
	≥ 50	79,7	63,9	82,6	70,24
Estadio	I	37,6	38	51,6	51,9
	II	39,3	39,5	39	39,2
	III	11,1	11	5,9	5,6
	IV	2,7	2,4	3,3	3,1
GRADO DE DIFERENCIACION	I	20,3	21,2	21,6	21,7
	II	39,8	40,2	49,3	49,6
	III	24	22,4	29	28,6
TAMAÑO DEL TUMOR	< 2cm	52,4	53,3	59	59,3
	>2cm y <5 cm	29,8	29,5	35,3	35.2
	> 5 cm	3,8	3,8	5,6	5,4
afectación ganglionar	si	35,4	35,6	33,4	33
	no	59,4	59,4	61,8	66,9

A partir de ahora sólo tendremos en cuenta la mortalidad específica, es decir la debida a progresión del tumor, que en nuestro caso se corresponde con 989 mujeres.

Conviene aclarar que al no contar con información suficiente sobre la muerte los datos se referirán a 11917 pacientes, en lugar de 16109.

El cáncer de mama, aunque sigue siendo el segundo tumor más frecuente en el mundo, después del de pulmón, su mortalidad ha disminuido en los últimos años y ha pasado a ser el quinto en causas de muerte. En la mujer sigue siendo el cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares.

Pese a todo ello la supervivencia del cáncer de mama ha ido aumentada progresivamente a partir de los años noventa.

En Europa en el año 2004, según datos publicados por Boley P. and Ferlay J. (262) el 17,4% de muertes en las mujeres fue por cáncer de mama.

En España la mortalidad por cáncer de mama decreció un 0,7% durante la década de 1988-1997. Esta disminución se observó en todos las edades excepto en el grupo de edad de 65-74 años donde permaneció estable (263).

Este descenso en la mortalidad comienza a ser más acusado a partir del año 1992 donde comienza a descender a un ritmo del 2% anual. Este patrón de disminución afecta a todas las CCAA, aunque el inicio del descenso se produce en diferente momento. El descenso de la mortalidad más acusado es en Navarra, siendo de un 8% anual a partir de 1995, seguido de la Rioja y Castilla-León. Navarra fue la primera Comunidad Autónoma que implantó un programa de diagnóstico precoz, en 1990 (264).

En EEUU según datos reportados por el NCHS y el SEER la mortalidad por cáncer de mama en mujeres en el periodo 2000-2004 fue de 25,4 casos por 100.000 habitantes (ajustada por edad).

En un estudio de casos y controles (Carey L et al, 2006) realizado en Carolina, durante un periodo de observación de 2,5 años, de un total de 861 mujeres fallecieron 232 y de estas 170 fueron por progresión tumoral (19,7%) (265).

En nuestra población durante el periodo de estudio han fallecido 1112 mujeres, de ellas 989 han sido por progresión tumoral (8,3%), mortalidad bastante inferior a la que tuvieron en el estudio de Carey et al. y mayor que la encontrada en mujeres australianas (3.3%) (234)

MORTALIDAD A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO

La mortalidad ha ido disminuyendo progresivamente a lo largo del tiempo, pasando de un 30% en el primer año a menos del 5% en 2006.

La disminución encontrada en nuestra serie ha sido superior que la referida para el conjunto nacional; no obstante los datos referidos para España se corresponden con 1988-1997 (266).

En estudio referido a las CCAA de Andalucía y Cataluña, se publica para el periodo 1992-1993 una disminución del 2% para la primera y un 6% para la segunda.

En el periodo 1992-2001 Cleries et al encuentran una disminución del 2.67%, anual cifra muy similar a la encontrada por nosotros (267).

MORTALIDAD Y EDAD

La probabilidad de muerte por cáncer de mama aumenta con la edad. En nuestra población este aumento es tanto por progresión tumoral como por cualquier otra causa. En un estudio americano basado en el registro SEER encuentran que la mortalidad aumenta con la edad de diagnóstico, el riesgo es mayor en las mujeres de 70 años; la mortalidad en mujeres < de 50, blancas con un tumor localizado, es un 33% inferior a las mujeres de 50 o más años. En nuestro estudio la mortalidad por progresión tumoral, independientemente de las características del tumor, ha sido de un 54,2% mayor en las mujeres de 50 o más años (268).

SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA GLOBAL

La serie publicada por el SEER, presenta una supervivencia media a los cinco años y referida al periodo 1996 al 2003 del 73.3% (269;270). El EURO CARE publica para España una supervivencia del 78%, la media para Europa de 76.1% (271).

Presentan supervivencia a los cinco años por encima de la encontrada por nosotros Suecia, Suiza, Finlandia y Francia, el resto de los países arrojan un saldo inferior al nuestro (por debajo del 81%). El estudio del ALAMO II presenta una supervivencia los siete años de seguimiento del 70%, (ALAMO II), algo menor que la nuestra (73%). Berrino encuentra una supervivencia global del 78.9 a los cinco años, inferior a la encontrada por nosotros (272).

SUPERVIVENCIA Y EDAD

La supervivencia encontrada en serie australianas y referida a mujeres menores de 40 años era del 81 %, superior a la encontrada por nosotros para el mismo grupo etario, es muy similar en el grupo de 40 a 49 años (86%), siendo superior en las mayores de 50 años. (Australianos).

Por su parte el Eurocare, para Europa y en mujeres menores de 44 años presentan una supervivencia del 78%, coincidiendo con nosotros, para pacientes entre 45-54 un 81% están vivas a los cinco años, algo inferior a la encontrada por nosotros, y para mayores de 55 años un 77% sobreviven a los cinco años (EURO CARE)

Igualmente y referido a España para mujeres de 44 años presentan una supervivencia del 79%, para el grupo de 45 a 54 del 80% y para las mayores de 55 años 78%, coincidiendo el líneas generales con nuestros resultados.

Los datos del SEER, y con once años de seguimiento presentan una supervivencia entre las menores de 45 años, que es superior a la de nuestra serie (84.9%), sin embargo en mujeres de 45 y más años coincide con la encontrada en nuestra serie (88%) (270;273).

La discrepancia encontrada entre algunos grupos etarios publicados en series americanas y australianas, bien pudiera obedecer a que en estos países el screening mamográfico se realiza en edades inferiores a las que se emplean en nuestro país; así en los Estados Unidos se inicia el mismo a los 40 años y con una periodicidad , en las mayores de 40 de uno a dos años, de acuerdo con lo recomendado por la Task Force (274;275).

En un estudio poblacional realizado en Sidney en 393 mujeres encuentran, que la supervivencia a los 10 años en mujeres menores de 40 años es menor que en mujeres de 40-69 (49% vs 73%), nosotros no tenemos un seguimiento de diez años, pero a los siete años también hemos encontrado que la supervivencia en mujeres menores de 40 es menor (276).

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Llama la atención que el grupo de de “desconocido” alcanzan una supervivencia del 59%, ello bien pudiera deberse a que parte de los mismos fueran regionales y diseminados, este problema no lo hemos podido solucionar, ya que así constaba en la base de datos. En cualquier caso en la serie del SEER también aparece la rubrica de desconocidos, siendo la supervivencia en esta serie y referida a esta “localización” coincidente con nuestros resultados para el periodo 1988-2003.

En la tabla 97, se puede observar las coincidencias y discrepancias con nuestros resultados:

TABLA 97. COMPARACIÓN SUPERVIVENCIA EXTENSIÓN TUMORAL, EN PORCENTAJES

	Nuestra serie			SEER (1988-2003)		
	un año	5 años	7años	un año	5 años	7 años
Localizado	99	91	86	100	97.6	95.9
Regional	98	74	64	98.1	80	73.6
Diseminado	73	21	11	67	24	18.6
Desconocido	87	59	52	84.5	59.1	53.1

La supervivencia referida a la extensión tumoral, en líneas generales es algo mejor que la nuestra en la serie americana (270;277)

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍAS

Sólo discutiremos dos tipos de carcinomas: el ductal infiltrante , (que se corresponde con los carcinomas invasivos de mal pronóstico) y el lobular infiltrante (correspondiéndose con los carcinomas invasivos de buen pronóstico), dicho esto comprobamos, al comparar con lo publicado por el SEER, como el primero de ellos presenta una supervivencia mayor (87.5% vs 81% de nuestra serie), y el segundo la supervivencia se incrementa (91.6 vs 82%) (270;278).

Nos acercamos más la serie de Arpino (258) que encuentra una supervivencia para el ductal infiltrante de 84.1% y para el lobular infiltrante del 85.6%

En una estudio realizado en Sydney, con un seguimiento de las mujeres con cáncer de mama de más de 10 años, el CDI presenta una supervivencia a los 10 años del 69% vs 84% en el CLI; en nuestro estudio la supervivencia a los siete años en el CDI ha sido de 73% y en CLI del 79% (279).

Por último hemos comprobado como en nuestra serie y en las series consultadas la expectativa de vida es mayor para las pacientes que padecen un carcinoma lobular infiltrante.

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

En líneas generales, atendiendo a la expectativa de vida coincidimos con la serie del SEER, excepto en la localización correspondiente a la prolongación axilar que en nuestra serie es la que más duración de vida ha presentado, sin embargo en la serie americana es todo lo contrario; sin embargo este dato lo valoramos con cierta cautela dado que el numero de pacientes en muestra con esta localización es muy pequeño.

SUPERVIVENCIA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

En todos los grados de diferenciación nuestra supervivencia a los cinco años ha sido menor que la publicada por el SEER (100%, 93.2%, 77.6% y 87.1% para los grados I, II, III y desconocido respectivamente) (280).

SUPERVIVENCIA Y ESTADIO TUMORAL

La expectativa de vida varía con el estadio tumoral, en nuestra población las mujeres en estadio I sobreviven una media de 1917 días más que las mujeres con un estadio IV.

La supervivencia a los cinco años en nuestra población ha sido superior a la del NCDB excepto en estadio desconocido (281). (población hospitalaria); e inferior, en los estadios I, II y desconocido y más elevado en el III y IV, en relación con el estudio poblacional del SEER (280) (Tabla 98)

TABLA 98. COMPARACION DE LA SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON EL ESTADÍO, EN PORCENTAJES

	NUESTRO ESTUDIO	NCDB	SEER
ESTADIO			
I	94	88	100
II	82	80	86
III	58	55	57
IV	21	19	20
DESCONOCIDO	69	81	83

SUPERVIVENCIA Y AFECTACION GANGLIONAR

La supervivencia a los cinco años en relación con la afectación ganglionar en las mujeres de nuestra población, fue similar a la de las mujeres australianas del estudio de Clayforth et al. (282) y algo menor a otro estudio poblacional, realizado por el Instituto de Salud australiano (283).

El número de ganglios afectados influye en la supervivencia, en nuestro estudio las mujeres con 1-3 ganglios afectados tienen una supervivencia mayor que aquellas que presentan más; sin embargo las mujeres con 10 o más ganglios afectados han presentado una supervivencia mayor que las que tienen de 4-9 ganglios, esta paradoja puede ser debida a que de las 127 mujeres con más de 9 ganglios afectados 89 llevan menos de cinco años de diagnóstico.

La supervivencia que presentan las mujeres del estudio del SEER (280) en relación con el número de ganglios afectados es mayor que la de nuestra población.

SUPERVIVENCIA Y TAMAÑO DEL TUMOR

El tamaño del tumor se ha asociado de manera significativa con la media de días de supervivencia en nuestra población, a mayor tamaño del tumor menor expectativa de vida.

Es difícil comparar la supervivencia de nuestras mujeres con otros estudios, a pesar de haber utilizado la clasificación internacional TNM, debido a que los intervalos de tamaños son muy dispares entre los estudios. Agrupando los intervalos del estudio SEER y comparándolos con los nuestros, la media de supervivencia a los cinco años para los tamaños T1, T2, T3 son similares y algo superior en nuestro estudio para el T4 (43% vs 35%) (280).

SUPERVIVENCIA Y METASTASIS

La supervivencia a los cinco años en las mujeres con metástasis, en nuestro estudio, es superior a las de un estudio poblacional realizado en 6 países Europeos (21% vs 18%); diferencias similares hemos encontrado con el SEER (280;284).

SUPERVIVENCIA Y RECEPTORES HORMONALES

Hemos encontrado diferencias en la supervivencia dependiendo del estatus de los receptores hormonales; las mujeres con receptores de estrógeno y progesterona positivos son las que presentan una supervivencia a los cinco años mayor. Estos resultados coinciden con los publicados por Grann V. en un estudio realizado en una cohorte de 205.736 mujeres. Comparando el estatus de los receptores hormonales, la supervivencia a los cinco años en nuestras mujeres es mayor en todos excepto en las mujeres con receptores de estrógenos y progesterona negativos que ha sido similar (285). (Tabla 99)

TABLA 99. COMPARACIÓN SUPERVIVENCIA CON RECEPTORES HORMONALES, EN PORCENTAJES

	NUESTRO ESTUDIO	GRANN ET AL
Estatus hormonal		
RE+/RP+	87	82,8
RE+/RP-	80	75,7
RE-/RP+	78	76
RE-/RP-	69	69,4

Los datos del SEER (280) hacen referencia a los tres años, presentado una supervivencia algo mayor que la nuestra (Tabla 100)

TABLA 100. COMPARACIÓN SUPERVIVENCIA STATUS HORMONAL, EN PORCENTAJES

	NUESTRO ESTUDIO	SEER
Estatus hormonal		
RE+/RP+	94	97
RE+/RP-	90	92,7
RE-/RP+	87	88,5
RE-/RP-	81	82,9

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

Las diferentes asociaciones en el tratamiento del cáncer de mama hace difícil comparar los resultados con otros estudios. Si bien, en nuestro estudio, las mujeres que han recibido cirugía más radioterapia más hormonoterapia son las que mayor expectativa de vida han presentado, con diferencias significativas ($p<0,005$) con aquellas mujeres que no han recibido hormonoterapia adyuvante. La supervivencia a los cinco años es mayor en estas mujeres (90%).

Estos resultados son concordantes con los ensayos clínicos (286;287) que han demostrado que la utilización de la hormonoterapia mejora la supervivencia en las mujeres con receptores estrogénicos positivos o desconocidos; recordemos que en nuestro estudio estas mujeres representan el 81.6%.

La supervivencia a los cinco años de las mujeres que además de cirugía, radioterapia y hormonoterapia han recibido quimioterapia adyuvante ha sido solo un 1% inferior (89%).

En un metaanálisis realizado por el Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTG) encuentran un aumento en la supervivencia con la utilización de la quimioterapia como adyuvante a la cirugía más radioterapia, independientemente su asociación a la hormonoterapia (288); nosotros si hemos encontrado diferencias, la asociación de cirugía más radioterapia más quimioterapia más hormonoterapia ha tenido una supervivencia a los cinco años del 89% vs 78%.

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El estudio NSABP 06 compara los resultados de tumorectomía sola, tumorectomía seguida de radioterapia y mastectomía, durante 20 años de seguimiento, demostrando que ni la supervivencia global, ni la supervivencia libre de enfermedad son significativamente distintas cuando se compara la tumorectomía seguida de radioterapia con la mastectomía (289).

En nuestro estudio la supervivencia a los cinco años de las pacientes sometidas a cirugía conservadora es mayor que a las que se les ha realizado mastectomía radical. (91% vs 76%). Bien es cierto que no se ha analizado el tipo de tratamiento quirúrgico con las características del tumor, pero los estadios I y II, donde está indicada la cirugía conservadora, han sido el 70,8% del total de casos, esto nos hace pensar que la supervivencia no se ve modificada por una cirugía más radical.

Este modelo pretende, al igual que hacen otros modelos de análisis multivariantes y multivariantes, “pesar” aquellos factores que pueden actuar como factores pronósticos con respecto a la variable de salida, en nuestro caso la expectativa de vida.

El modelo deriva de métodos muy parecidos, uno el modelo de Cox para variables tiempo dependientes, el de los riesgos proporcionales, denominado modelo de Cox o regresión de Cox y por último la regresión logística múltiple.

El más parecido a la regresión de Cox, utilizado por nosotros, es el análisis multivariante, uno de los cuales es la regresión logística múltiple.

En la regresión logística la variable dependiente ha de ser binaria, es decir, presencia o ausencia, sin embargo en nuestro caso, el objetivo es ver como actúa o interactúa las distintas variables, que al menos en un plano teórico, pueda intervenir en la expectativa de vida que tienen los sujetos desde el diagnóstico y tras seguir un determinado gesto terapéutico.

En ningún momento se pueden marginar las variables políticas del sujeto ni a las inherentes a la neoplasia que se aborda y a la actitud terapéutica seguida.

En el modelo seguido se ha empleado la técnica de forward.

El modelo, al tener en cuenta todas las variables, consigue darle un peso a cada una de ellas, lo cual nos lleva a considerar como no relevantes a las que en los análisis bivariantes pudieron ser estadísticamente significativas.

Este método es muy preciso, pero muy tedioso, toda vez que la estabilidad del modelo se puede afectar por diferencias muy pequeñas (un límite inferior del intervalo de confianza rondando la unidad en el que hemos construido con respecto al anterior). Ante estas situaciones ha de prevalecer la plausibilidad biológica del evento. (170-171)

Esta metodología se emplea con bastante frecuencia a la hora de abordar la problemática de la supervivencia desde hace relativamente poco tiempo (290)

En el primer modelo, entre otras variables, pierde la significación la demora en el tratamiento.

En el segundo modelo se han mantenido la edad y los receptores de progesterona porque se han aproximado bastante a la significación estadística.

El modelo de Cox definitivo de nuestro estudio arroja unos resultados muy similares de los de Arpino, excepto con la edad (258).

La presencia de receptores estrogénicos y un tamaño del tumor > de 2 cm, se han mostrado como factores pronosticos positivos para la primera variable y negativos para la segunda, lo mismo que nos sucede a nosotros (197)

En lo referente a los estadios, se han mostrado como factores pronosticos negativos., al igual que ocurre en otro estudio, en el que además se aborda la vertiente etnica, el modelo les ha permitido ajustar por raza, desapareciendo esta variable como valor pronostico, al centrarnos en las mujeres blancas sus resultados coinciden con los nuestros (291).

Los resultados obtenidos en el terceror modelo de Cox vienen a reforzar lo comentado en el apartado de supervivencia y tratamiento quirúrgico.

CONCLUSIONES

- 1ª La edad media de las pacientes de nuestra población ha sido de 58 años (DT 14).
- 2ª.- Las características que más frecuentemente hemos encontrado en el tumor han sido:
- Un carcinoma invasivo ductal infiltrante, localizado en el cuadrante supero externo, de extensión localizada, bien o moderadamente diferenciado, en un estadio tumoral I o II, con receptores hormonales en más de la mitad de los casos. El estereotipo del Cáncer de Mama en los Hospitales Públicos de la CAM respondería a estas características.
- 3ª.- Los tumores en estadios más avanzados han sido más frecuentes en las mujeres < 40 años.
- 4ª.- El gesto terapéutico más frecuente ha sido la combinación de cirugía más quimioterapia más radioterapia.
- Dentro del tratamiento quirúrgico el más empleado ha sido la tumorectomía más vaciamiento ganglionar.
- 5ª.- La mortalidad encontrada ha sido del 8.6%.
- 6ª.- La supervivencia global ha sido:
- Al primer año el 97%, a los cinco años el 81% y a los siete años el 73%.
- La supervivencia a los cinco años para los carcinomas invasivos ha sido mayor en:
- Grupo etario de 40 a 49 años, con un carcinoma lobular infiltrante, (con escasas diferencias con el carcinoma ductal infiltrante) en cuadrante supero externo, con extensión tumoral localizada, bien diferenciado, con un tamaño menor de 2 cm, sin metástasis ganglionares ni a distancia y con receptores hormonales (especialmente cuando coexistían tanto los estrogénicos como los de progesterona).
- El gesto terapéutico con mayor supervivencia ha sido el de cirugía, más radioterapia más hormonoterapia, con escasas diferencias cuando además se les administraba quimioterapia.
- 7ª. - Se han mostrado factores pronósticos positivos:
- Localización en la prolongación axilar.
- Tratamiento con cirugía más quimioterapia, más radioterapia más hormonoterapia, con respecto a la cirugía.

8ª.- Se han mostrado factores pronósticos negativos:

Extensión tumoral diseminada.

Tumores poco diferenciados.

Estadios IIa, IIb, IIIa , IIIb y IV.

Receptores estrogénicos negativos.

Cirugía más hormonoterapia, con respecto a sólo cirugía.

9ª.- La demora en el tratamiento no influye en la supervivencia.

El modelo discriminante excluye a esta variable por no alcanzar la significación estadística, no siendo por tanto un factor pronóstico independiente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007 Mar;18(3):581-92.
- (2) Ferlay J, Bray.F, Sankila.R, Parkin.DM. **EUCAN: Cancer Incidente,Mortality and Prevalence in the European Union 1998,version 5.0.IARC Cancer Base N0.4.Lyon,IARC Press,(1999).** 2008.
Ref Type: Generic
- (3) Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 May;56(3):168-83.
- (4) Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007 Apr 19;356(16):1670-4.
- (5) Lynn A.Gloeckler Ries M-JDHaJLY, Jr. SEER Survival Monograph: Cancer of the female breast. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.). 2008.
Ref Type: Generic
- (6) Parkin DW WSFJeale. **Cancer Incidence in Five Continents,Volume VIII.IARC Scientific Publications No.143.Lyon,France: IARC 1997.** 2008.
Ref Type: Generic
- (7) European Network of Cancer Registries. EUROCIM, version 4. European Incidence Database V2.3. ICD-10 dictionary. Lyon, France: IARC 2001. 2008.
Ref Type: Generic
- (8) Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J, et al. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v61-118.
- (9) Mortalidad por cancer en España, 2005. Madrid, Instituto de Salud Carlos III. Área de Epidemiología ambiental y cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. 2008.
Ref Type: Generic
- (10) Rockhill B, Weinberg CR, Newman B. Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *Am J Epidemiol* 1998 May 1;147(9):826-33.
- (11) Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995 Nov 15;87(22):1681-5.
- (12) Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985 Nov;122(5):904-14.
- (13) Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000 Feb 24;342(8):564-71.
- (14) McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
- (15) Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 2006 Sep 25;25(43):5832-6.
- (16) Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2008 Jan 15;167(2):230-9.
- (17) Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994 Apr 15;139(8):819-35.

- (18) McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
- (19) Hartge P. Genes, hormones, and pathways to breast cancer. *N Engl J Med* 2003 Jun 5;348(23):2352-4.
- (20) Hamilton AS, Mack TM. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. *N Engl J Med* 2003 Jun 5;348(23):2313-22.
- (21) Connolly JL, Schnitt SJ. Benign breast disease. Resolved and unresolved issues. *Cancer* 1993 Feb 15;71(4):1187-9.
- (22) Connolly JL, Schnitt SJ. Benign breast disease. Resolved and unresolved issues. *Cancer* 1993 Feb 15;71(4):1187-9.
- (23) Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 Jan 17;312(3):146-51.
- (24) Connolly JL, Schnitt SJ. Benign breast disease. Resolved and unresolved issues. *Cancer* 1993 Feb 15;71(4):1187-9.
- (25) Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: potential role for antiestrogens. *Clin Cancer Res* 2001 Dec;7(12 Suppl):4419s-22s.
- (26) Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Jul 21;353(3):229-37.
- (27) Connolly JL, Schnitt SJ. Benign breast disease. Resolved and unresolved issues. *Cancer* 1993 Feb 15;71(4):1187-9.
- (28) International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans V75Irp1LIAfRoCP2. 2008.
Ref Type: Generic
- (29) Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 2000 Jan;82(1):220-6.
- (30) Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):7-16.
- (31) Hunter DJ, Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):110-32.
- (32) Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK, et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996 Mar 20;88(6):340-8.
- (33) McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
- (34) Kim EH, Willett WC, Colditz GA, Hankinson SE, Stampfer MJ, Hunter DJ, et al. Dietary fat and risk of postmenopausal breast cancer in a 20-year follow-up. *Am J Epidemiol* 2006 Nov 15;164(10):990-7.
- (35) Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006 Nov 13;166(20):2253-9.
- (36) Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005 Nov 2;97(21):1601-8.
- (37) Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2008 Apr 15;122(8):1832-41.
- (38) Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007 Mar 15;165(6):667-76.

- (39) Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Dec;100(3):293-9.
- (40) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004 Aug;4(8):579-91.
- (41) Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2001;23(2):313-42.
- (42) Tretli S. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer* 1989 Jul 15;44(1):23-30.
- (43) Bardia A, Vachon CM, Olson JE, Vierkant RA, Wang AH, Hartmann LC, et al. Relative weight at age 12 and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Feb;17(2):374-8.
- (44) van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000 Sep 15;152(6):514-27.
- (45) Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004 Oct 14;351(16):1619-26.
- (46) Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997 Nov 5;278(17):1407-11.
- (47) Michels KB, Willett WC. Breast cancer--early life matters. *N Engl J Med* 2004 Oct 14;351(16):1679-81.
- (48) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996 Jun 22;347(9017):1713-27.
- (49) Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):48-65.
- (50) Rayter Z. Steroid receptors in breast cancer. *Br J Surg* 1991 May;78(5):528-35.
- (51) Habel LA, Stanford JL. Hormone receptors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):209-19.
- (52) Kakugawa Y, Minami Y, Tateno H, Inoue H, Fujiya T. Relation of serum levels of estrogen and dehydroepiandrosterone sulfate to hormone receptor status among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14(3):269-76.
- (53) Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005 May 18;97(10):755-65.
- (54) McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
- (55) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*, 2002, 288:321-333. 2008.
Ref Type: Generic
- (56) Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000 Feb 24;342(8):564-71.
- (57) Chen VW, Correa P, Kurman RJ, Wu XC, Eley JW, Austin D, et al. Histological characteristics of breast carcinoma in blacks and whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994 Mar;3(2):127-35.
- (58) Saeki T, Sano M, Komoike Y, Sonoo H, Honjyo H, Ochiai K, et al. No increase of breast cancer incidence in Japanese women who received hormone replacement therapy: overview of a case-control study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008 Feb;13(1):8-11.

- (59) Tewari M, Pradhan S, Singh U, Shukla HS. Estrogen and progesterone receptor status in breast cancer: effect of oral contraceptive pills and hormone replacement therapy. *Breast* 2007 Oct;16(5):540-5.
- (60) Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Jun 27;346(26):2025-32.
- (61) Nomura Y, Miura S, Koyama H, Enomoto K, Kasumi F, Yamamoto H, et al. Relative effect of steroid hormone receptors on the prognosis of patients with operable breast cancer. A univariate and multivariate analysis of 3089 Japanese patients with breast cancer from the Study Group for the Japanese Breast Cancer Society on Hormone Receptors and Prognosis in Breast Cancer. *Cancer* 1992 Jan 1;69(1):153-64.
- (62) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 Sep 1;21(17):3357-65.
- (63) Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000 May 15;88(10):2398-424.
- (64) Lannin DR, Mathews HF, Mitchell J, Swanson MS. Impacting cultural attitudes in African-American women to decrease breast cancer mortality. *Am J Surg* 2002 Nov;184(5):418-23.
- (65) Baquet CR, Commiskey P. Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. *Cancer* 2000 Mar 1;88(5 Suppl):1256-64.
- (66) Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, et al. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin* 2004 Mar;54(2):78-93.
- (67) Newman LA, Mason J, Cote D, Vin Y, Carolin K, Bouwman D, et al. African-American ethnicity, socioeconomic status, and breast cancer survival: a meta-analysis of 14 studies involving over 10,000 African-American and 40,000 White American patients with carcinoma of the breast. *Cancer* 2002 Jun 1;94(11):2844-54.
- (68) Maloney N, Koch M, Erb D, Schneider H, Goffman T, Elkins D, et al. Impact of race on breast cancer in lower socioeconomic status women. *Breast J* 2006 Jan;12(1):58-62.
- (69) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002 Jul 20;360(9328):187-95.
- (70) Polly A. Newcomb, Barry E. Storer, Matthew P. Longnecker, Robert Mittendorf, E. Robert Greenberg, Richard W. Clapp, Kenneth P. Burke, Walter C. Willett, and Brian MacMahon. Lactation and a Reduced Risk of Premenopausal Breast Cancer *N Engl J Med* 330:81-87 13, 1994 . 2008.
Ref Type: Generic
- (71) Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA, Laronga C, Sweeney C, Risendal B, et al. Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states. *Am J Epidemiol* 2008 Feb 15;167(4):447-56.
- (72) Zumoff B. Hormonal profiles in women with breast cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994 Dec;21(4):751-72.
- (73) Henderson B.E. PMCRRK. Epidemiology and risk factors. In Bonadonna G. (ed): *Breast Cancer: Diagnosis and Management*, pp 15-33. Chichester, John Wiley & Sons. 2008.
- (74) Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA, Laronga C, Sweeney C, Risendal B, et al. Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states. *Am J Epidemiol* 2008 Feb 15;167(4):447-56.
- (75) Yue W, Santen RJ, Wang JP, Li Y, Verderame MF, Bocchinfuso WP, et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003 Sep;86(3-5):477-86.

- (76) Yang X, Edgerton SM, Kosanke SD, Mason TL, Alvarez KM, Liu N, et al. Hormonal and dietary modulation of mammary carcinogenesis in mouse mammary tumor virus-c-erbB-2 transgenic mice. *Cancer Res* 2003 May 15;63(10):2425-33.
- (77) Nandi S, Guzman RC, Yang J. Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 Apr 25;92(9):3650-7.
- (78) Harvell DM, Strecker TE, Tochacek M, Xie B, Pennington KL, McComb RD, et al. Rat strain-specific actions of 17beta-estradiol in the mammary gland: correlation between estrogen-induced lobuloalveolar hyperplasia and susceptibility to estrogen-induced mammary cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Mar 14;97(6):2779-84.
- (79) Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA, Laronga C, Sweeney C, Risendal B, et al. Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states. *Am J Epidemiol* 2008 Feb 15;167(4):447-56.
- (80) Shull JD, Spady TJ, Snyder MC, Johansson SL, Pennington KL. Ovary-intact, but not ovariectomized female ACI rats treated with 17beta-estradiol rapidly develop mammary carcinoma. *Carcinogenesis* 1997 Aug;18(8):1595-601.
- (81) Turan VK, Sanchez RI, Li JJ, Li SA, Reuhl KR, Thomas PE, et al. The effects of steroidal estrogens in ACI rat mammary carcinogenesis: 17beta-estradiol, 2-hydroxyestradiol, 4-hydroxyestradiol, 16alpha-hydroxyestradiol, and 4-hydroxyestrone. *J Endocrinol* 2004 Oct;183(1):91-9.
- (82) Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:203-32.
- (83) Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;(27):67-73.
- (84) Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA, Laronga C, Sweeney C, Risendal B, et al. Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states. *Am J Epidemiol* 2008 Feb 15;167(4):447-56.
- (85) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59. [Erratum, *Lancet* 1997;350:1484. 2008.
Ref Type: Generic
- (86) Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000 Jan 26;283(4):485-91.
- (87) Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005 Apr 10;114(3):448-54.
- (88) Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002 Sep 21;360(9337):942-4.
- (89) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul 17;288(3):321-33.
- (90) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
- (91) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717. 2008.
Ref Type: Generic

- (92) Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004 Dec 1;96(23):1751-61.
- (93) Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003 Jan 25;361(9354):296-300.
- (94) Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005 Jan 1;365(9453):60-2.
- (95) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004 Mar 11;350(11):1081-92.
- (96) Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):270-82.
- (97) Razandi M, Pedram A, Greene GL, Levin ER. Cell membrane and nuclear estrogen receptors (ERs) originate from a single transcript: studies of ERalpha and ERbeta expressed in Chinese hamster ovary cells. *Mol Endocrinol* 1999 Feb;13(2):307-19.
- (98) Harrington WR, Kim SH, Funk CC, Madak-Erdogan Z, Schiff R, Katzenellenbogen JA, et al. Estrogen dendrimer conjugates that preferentially activate extranuclear, nongenomic versus genomic pathways of estrogen action. *Mol Endocrinol* 2006 Mar;20(3):491-502.
- (99) Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):270-82.
- (100) Skildum A, Faivre E, Lange CA. Progesterone receptors induce cell cycle progression via activation of mitogen-activated protein kinases. *Mol Endocrinol* 2005 Feb;19(2):327-39.
- (101) Faivre E, Skildum A, Pierson-Mullany L, Lange CA. Integration of progesterone receptor mediated rapid signaling and nuclear actions in breast cancer cell models: role of mitogen-activated protein kinases and cell cycle regulators. *Steroids* 2005 May;70(5-7):418-26.
- (102) Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995 May 6;345(8958):1154-7.
- (103) Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995 May 6;345(8958):1154-7.
- (104) Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2003;5(5):258-62.
- (105) Tavassoli F DP, Eds: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon, IARC Press 2003. 2008.
Ref Type: Generic
- (106) Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec;22(12):1521-7.
- (107) Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996 Feb 15;77(4):697-709.
- (108) Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957 Sep;11(3):359-77.
- (109) Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992 Jun;20(6):479-89.

- (110) Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995 Sep;27(3):219-26.
- (111) Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Mar;90(2):127-37.
- (112) Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2004 Sep 1;96(17):1311-21.
- (113) Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005 Jul 28;436(7050):518-24.
- (114) Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983 Nov 1;52(9):1551-7.
- (115) Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-16.
- (116) Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983 Nov 1;52(9):1551-7.
- (117) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, Kinne DW. Prognosis in stage II (T1N1M0) breast cancer. *Ann Surg* 1981 Nov;194(5):576-84.
- (118) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991 Sep;9(9):1650-61.
- (119) Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jan 17;93(2):112-20.
- (120) Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. *Cancer* 1974 Apr;33(4):1145-50.
- (121) Moon TE, Jones SE, Bonadonna G, Valagussa P, Powles T, Buzdar A, et al. Development and use of a natural history data base of breast cancer studies. *Am J Clin Oncol* 1987 Oct;10(5):396-403.
- (122) Le D, V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989 Nov 1;64(9):1914-21.
- (123) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988 Jul;6(7):1076-87.
- (124) Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994 May;12(5):888-94.
- (125) Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;(16):35-42.
- (126) Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8(4):307-25.
- (127) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717. 2008.
Ref Type: Generic

- (128) Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, Chamness GC, Hilsenbeck SG, Fuqua SA, et al. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 Mar 5;95(5):353-61.
- (129) Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994 May 5;330(18):1260-6.
- (130) Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 Sep 16;90(18):1346-60.
- (131) De PS, Carlomagno C, De Laurentiis M, Bianco AR. c-erbB2 expression predicts tamoxifen efficacy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1-3):55-64.
- (132) Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001 Jul 15;19(14):3376-84.
- (133) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- (134) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002 Sep;52(5):277-300.
- (135) Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996 Nov 1;78(9):1921-8.
- (136) Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, Goldberg S, Ceilley E, Powell S. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg* 2005 Apr;241(4):629-39.
- (137) Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C, et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 Mar 15;21(6):1022-8.
- (138) Berns EM, Foekens JA, Vossen R, Look MP, Devilee P, Henzen-Logmans SC, et al. Complete sequencing of TP53 predicts poor response to systemic therapy of advanced breast cancer. *Cancer Res* 2000 Apr 15;60(8):2155-62.
- (139) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de RM, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- (140) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Sep 11;98(19):10869-74.
- (141) Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):109-18.
- (142) Geisler S, Lonning PE, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen DF, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001 Mar 15;61(6):2505-12.
- (143) van d, V, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Dec 19;347(25):1999-2009.
- (144) Pluciennik E, Kusinska R, Potemski P, Kubiak R, Kordek R, Bednarek AK. WWOX--the FRA16D cancer gene: expression correlation with breast cancer progression and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2006 Mar;32(2):153-7.
- (145) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007 Jul;18(7):1133-44.

- (146) Ryerson AB MJEC. Use of mammograms among women aged ≥ 40 years - United States, 2000-2005. *MMWR Weekly* 2007 / 56(03);49-51. 2008.
Ref Type: Generic
- (147) US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002). 2008.
Ref Type: Generic
- (148) Mamounas EP. Continuing evolution in breast cancer surgical management. *J Clin Oncol* 2005 Mar 10;23(8):1603-6.
- (149) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995 Nov 30;333(22):1456-61.
- (150) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del VM, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995 Sep;31A(10):1574-9.
- (151) Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000 May 20;355(9217):1757-70.
- (152) Osborne CK: Disease of the breast (3 ed) Baltimore. Lippincott WilliamsWilkins, 2004. 2008.
Ref Type: Generic
- (153) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998 May 16;351(9114):1451-67.
- (154) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717. 2008.
Ref Type: Generic
- (155) Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 May 2;93(9):684-90.
- (156) Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, Dimitrov NV, Brown AM, Wickerham DL, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1005-18.
- (157) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717. 2008.
Ref Type: Generic
- (158) Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Cáncer de mama. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 4. 3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería Sanidad CAM.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (159) Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Tercera edición. 2003. Washington, Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (160) Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Cáncer de mama. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 4. 3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería Sanidad CAM.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)

- (161) The international cancer patient data exchange system : system manual : a project of the Committee on International Collaborative Activities (CICA). Geneva : International Union Against Cancer; 1982.
- (162) American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, 6th ed.. New York: Springer- Velarg, 2002. 2008.
Ref Type: Generic
- (163) American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, 6th ed.. New York: Springer- Velarg, 2002. 2008.
Ref Type: Generic
- (164) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991 Nov;19(5):403-10.
- (165) Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Sripilung H, Young J, et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). Lyon: IARC; WHO; IACR; ENCR; 2004.
- (166) Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-9). Versión Española[Vols. 1, 2 y 3]. 2005. Ginebra, OMS. 1992.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (167) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991 Nov;19(5):403-10.
- (168) Tavassoli F DP, Eds: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon, IARC Press 2003. 2008.
Ref Type: Generic
- (169) Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology 1992 Jun;20(6):479-89.
- (170) Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. Am J Surg Pathol 2003 Jun;27(6):832-5.
- (171) Domínguez Gordillo A. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la comunidad autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Tesis Doctoral. Madrid 2.006. 2008.
Ref Type: Generic
- (172) Matthews DE, Farewell VT. Estadística médica. Segunda ed. Barcelona: Salvat Editores, 1990. 2008.
Ref Type: Generic
- (173) Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-481. 2008.
Ref Type: Generic
- (174) Carrasco, JL. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid: editorial ciencia 3, S.A., 1990. 2008.
Ref Type: Generic
- (175) Mahesh K.B. and Machin D. Survival curves in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York 1995 pág 21-50. 2008.
Ref Type: Generic
- (176) Lee E. Nonparametric method of estimating survival function. Statistical Methods for Survival Data Analysis. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992. 2008.
Ref Type: Generic
- (177) Mahesh K.B. and Machin D., Comparison of survival curves in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York 1995 pág . p. 65-96. 2008.
Ref Type: Generic

- (178) Lee E. Identification of prognostic factors related to survival time. Statistical methods for survival data analysis. New York: Wiley Interscience publication, 1992: 243-280. 2008.
Ref Type: Generic
- (179) Mahesh K.B. and Machin D., Cox's Proportional Hazards Model in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York 1995 p. 115-142. 2008.
Ref Type: Generic
- (180) Mahesh K.B. and Machin D., Selecting Variables within a Cox Model in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York .p. . 143-159. 2008.
Ref Type: Generic
- (181) Kleinbaum DC., Kupper LL., Muller k. Dummy variables in regression. In applied regression analysis and other multivariable methods. Kent Publishing Co. Boston 1888: 260-96;; Walter SD., Feinstein AR., Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple analysis. Am J Epidemiol 1987; 125:319-23. 2008.
Ref Type: Generic
- (182) Hosmer D., Lemeshow S. Model-Building Strategies and methods for logistic regresión. In Applied logistic regresión John Wiley & Sons New Cork. 2.000 págs84-91. 2008.
- (183) Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol 2003;14 Suppl 5:v128-v149.
- (184) Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Sep;124(9):951-62.
- (185) González Navarro A. El control de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, 2003. 2008.
Ref Type: Generic
- (186) Kakugawa Y, Minami Y, Tateno H, Inoue H, Fujiya T. Relation of serum levels of estrogen and dehydroepiandrosterone sulfate to hormone receptor status among postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer 2007;14(3):269-76.
- (187) Sosa Enrique M. et al Edad de la presentación de la menopausia en la mujer canaria. Rev San Hig Pub 1994; 68:382-92. 2008.
Ref Type: Generic
- (188) Parkin .D.M, Swheelan .S.C,Ferlay.J, Tepoo.L and Thomas.D.B, Eds IARC. Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII, pag 36. 2008.
Ref Type: Generic
- (189) Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. American Journal of Cancer 1932;16:1358-414.
- (190) Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Sripilung H, Young J, et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). 2004. Lyon, IARC; WHO; IACR; ENCR. 2008.
Ref Type: Generic
- (191) Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE-3 cancer registry areas. Ann Oncol 2003;14 Suppl 5:v28-v40.
- (192) Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. Acta Oncol 1999;38 Suppl 12:1-103.
- (193) Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol 2003;14 Suppl 5:V128-V149.
- (194) Capocaccia R, Gatta G, Roazzi P, Carrani E, Santaquilani M, De Angelis R, et al. The EURO CARE-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control and statistical analysis. Ann Oncol 2003;14 Suppl 5:V14-V27.

- (195) Parkin .D.M, Swheelan .S.C,Ferlay.J, Tepoo.L and Thomas.D.B, Eds IARC. Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII, pag 36. 2008.
Ref Type: Generic
- (196) Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1718-29.
- (197) Glass AG, Lacey JV, Jr., Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007 Aug 1;99(15):1152-61.
- (198) Mahillo Ramos et al Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997): Proyecto "El Alamo II" *Investig Clin Farm* 2005;Vol 2 (2):63-70. 2008.
Ref Type: Generic
- (199) Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Oct;15(10):1899-905.
- (200) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- (201) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (202) Louwman WJ, Vulto JC, Verhoeven RH, Nieuwenhuijzen GA, Coebergh JW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 2007 Oct;43(15):2242-52.
- (203) Llobera M. Historia natural del cáncer de mama en Fernández Cid et al *Mastología* 2ª Edición Masson 2.000: 407-12. 2008.
Ref Type: Generic
- (204) Lag R. et all SEER cancer statitics review, 1975-2004, National cancer Institute. 2008.
Ref Type: Generic
- (205) Brenner H, Hakulinen T. Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured? *J Clin Oncol* 2004 Feb 1;22(3):432-8.
- (206) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991 Nov;19(5):403-10.
- (207) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- (208) Crabb SJ, Bajdik CD, Leung S, Speers CH, Kennecke H, Huntsman DG, et al. Can clinically relevant prognostic subsets of breast cancer patients with four or more involved axillary lymph nodes be identified through immunohistochemical biomarkers? A tissue microarray feasibility study. *Breast Cancer Res* 2008 Jan 14;10(1):R6.
- (209) Gava RR., Corte M.G. et al Importancia de la edad como factor pronostico determinante de la variabilidad de las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama. *Medifam* 2.002; 12 (6):29-40. 2008.
Ref Type: Generic
- (210) Mahillo Ramos et al Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997): Proyecto "El Alamo II" *Investig Clin Farm* 2005;Vol 2 (2):63-70. 2008.
Ref Type: Generic
- (211) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- (212) Aguilar E., de la Flor M., Ballesteros M., Miralles R. Evaluación de los factores pronósticos del cáncer de mama. *Ginecología clínica y quirúrgica*. 2001; 2 (4):200-03. 2008.
Ref Type: Generic

- (213) Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Vreugdenhil G, van der Sangen MJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer* 2006;6:179.
- (214) Mahillo Ramos et al Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997): Proyecto "El Alamo II" *Investig Clin Farm* 2005;Vol 2 (2):63-70. 2008.
Ref Type: Generic
- (215) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (216) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- (217) Egan RL. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival. *Cancer* 1982 Mar 15;49(6):1123-30.
- (218) Fish EB, Chapman JA, Link MA. Assessment of tumor size for multifocal primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998 Jul;5(5):442-6.
- (219) Brenin DR, Morrow M. Accuracy of AJCC staging for breast cancer patients undergoing re-excision for positive margins. American Joint Committee on Cancer. *Ann Surg Oncol* 1998 Dec;5(8):719-23.
- (220) Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002 Mar 1;94(5):1383-90.
- (221) Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004 Jan 1;100(1):20-7.
- (222) Tresserra F, Rodriguez I, Garcia-Yuste M, Grases PJ, Ara C, Fabregas R. Tumor size and lymph node status in multifocal breast cancer. *Breast J* 2007 Jan;13(1):68-71.
- (223) McCarthy EP, Ngo LH, Roetzheim RG, Chirikos TN, Li D, Drews RE, et al. Disparities in breast cancer treatment and survival for women with disabilities. *Ann Intern Med* 2006 Nov 7;145(9):637-45.
- (224) Gava RR., Corte M.G. et al Importancia de la edad como factor pronostico determinante de la variabilidad de las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama. *Medifam* 2.002; 12 (6):29-40. 2008.
Ref Type: Generic
- (225) Tanaka H, Tsukuma H, Koyama H, Kinoshita Y, Kinoshita N, Oshima A. Second primary cancers following breast cancer in the Japanese female population. *Jpn J Cancer Res* 2001 Jan;92(1):1-8.
- (226) Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA, Scoppa S, Feuer EJ. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Mar;16(3):566-71.
- (227) Gava RR., Corte M.G. et al Importancia de la edad como factor pronostico determinante de la variabilidad de las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama. *Medifam* 2.002; 12 (6):29-40. 2008.
Ref Type: Generic
- (228) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- (229) McCarthy EP, Ngo LH, Roetzheim RG, Chirikos TN, Li D, Drews RE, et al. Disparities in breast cancer treatment and survival for women with disabilities. *Ann Intern Med* 2006 Nov 7;145(9):637-45.
- (230) Attene F, Scognamiglio F, Trignano E, Meloni GB, Rubino C, Trignano M. [In situ carcinomas of the breast: clinical features and therapeutic strategies]. *Ann Ital Chir* 2006 Jan;77(1):3-10.
- (231) Ringberg A, Andersson I, Aspegren K, Linell F. Breast carcinoma in situ in 167 women--incidence, mode of presentation, therapy and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 1991 Oct;17(5):466-76.

- (232) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (233) Attene F, Scognamillo F, Trignano E, Meloni GB, Rubino C, Trignano M. [In situ carcinomas of the breast: clinical features and therapeutic strategies]. *Ann Ital Chir* 2006 Jan;77(1):3-10.
- (234) Crabb SJ, Bajdik CD, Leung S, Speers CH, Kennecke H, Huntsman DG, et al. Can clinically relevant prognostic subsets of breast cancer patients with four or more involved axillary lymph nodes be identified through immunohistochemical biomarkers? A tissue microarray feasibility study. *Breast Cancer Res* 2008 Jan 14;10(1):R6.
- (235) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- (236) Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):19-25.
- (237) van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):15-8.
- (238) Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989 Mar;14(3):177-84.
- (239) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
- (240) van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000 Jul 19;92(14):1143-50.
- (241) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (242) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (243) Sami G. RMCG. Tumor characteristics clinical outcome elderly Women with cancer J of cancer Institute 2000; 92 (7): 550-56. 2008.
Ref Type: Generic
- (244) Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Olivotto IA, Van PC, Dunn BP, et al. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 2003 Nov 15;158(10):963-8.
- (245) Gava RR., Corte M.G. et al Importancia de la edad como factor pronostico determinante de la variabilidad de las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama. *Medifam* 2.002; 12 (6):29-40. 2008.
Ref Type: Generic
- (246) Gava RR., Corte M.G. et al Importancia de la edad como factor pronostico determinante de la variabilidad de las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama. *Medifam* 2.002; 12 (6):29-40. 2008.
Ref Type: Generic
- (247) Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Olivotto IA, Van PC, Dunn BP, et al. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 2003 Nov 15;158(10):963-8.
- (248) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008.
Ref Type: Generic

- (249) Raymond JS, Hogue CJ. Multiple primary tumours in women following breast cancer, 1973-2000. *Br J Cancer* 2006 Jun 5;94(11):1745-50.
- (250) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008. Ref Type: Generic
- (251) Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Apr;14(4):1008-11.
- (252) Ringberg A, Andersson I, Aspegren K, Linell F. Breast carcinoma in situ in 167 women--incidence, mode of presentation, therapy and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 1991 Oct;17(5):466-76.
- (253) Thomas J, Hanby A, Pinder S, Ellis I, Macartney J, Clements K, et al. Implications of inconsistent measurement of ER status in non-invasive breast cancer: a study of 1,684 cases from the Sloane Project. *Breast J* 2008 Jan;14(1):33-8.
- (254) Yang XR, Charette LA, Garcia-Closas M, Lissowska J, Paal E, Sidawy M, et al. Construction and validation of tissue microarrays of ductal carcinoma in situ and terminal duct lobular units associated with invasive breast carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 2006 Sep;15(3):157-61.
- (255) Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999 Aug 1;86(3):429-38.
- (256) Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, Donohue JH, Crotty TB, Gisvold JJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 1997 Dec 1;127(11):1013-22.
- (257) Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000 Feb 12;355(9203):528-33.
- (258) Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R149-R156.
- (259) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008. Ref Type: Generic
- (260) Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002 Feb;13(2):273-9.
- (261) Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):R6.
- (262) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
- (263) Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1718-29.
- (264) López-Abente G PMANP-GBHVSBCM. Plan Integral del Cáncer: Situación del Cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Dic 2003. 2003. Ref Type: Generic
- (265) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- (266) Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1718-29.
- (267) Cleries R, Ribes J, Esteban L, Martinez JM, Borrás JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol* 2006 Dec;17(12):1783-91.

- (268) Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2004 Sep 1;96(17):1311-21.
- (269) http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (270) Ries LAG MDKMMAMBFECLEHMHNMREMB. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2007.
Ref Type: Generic
- (271) Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1718-29.
- (272) Berrino F, De AR, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007 Sep;8(9):773-83.
- (273) http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (274) US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. 2002.
Ref Type: Generic
- (275) MMWR Use of mammograms among women ages = 40years United States, 2000-2005 2007 56(03): 49-51. 2008.
Ref Type: Generic
- (276) Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J. Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer? *ANZ J Surg* 2005 Sep;75(9):762-7.
- (277) http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (278) http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (279) Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J. Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer? *ANZ J Surg* 2005 Sep;75(9):762-7.
- (280) Lynn A RLEM. Cancer of the female breast. SEER Survival Monograph. National Cancer Institute 2005; chapter 13: 101-10. 2005.
Ref Type: Generic
- (281) CNDB Patterns of Diagnosis and Treatment for Selected Cancers Diagnosed 1998 - 2005 .2007. 2008.
Ref Type: Generic
- (282) C.Clayforth LFSPMMJBDIGSJMHDKJ. Five-year survival from breast cancer in Western Australia over a decade *The Breast* (2007) 16, 375-381. 2008.
Ref Type: Generic
- (283) Australian Institute of Health and Welfare & National Breast Cancer Centre : Breast cancer survival by size and nodal status in Australian. *Cancer Series* 2007 n° 39. 2007.
Ref Type: Generic
- (284) Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003 Sep 1;106(3):416-22.

- (285) Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005 Jun 1;103(11):2241-51.
- (286) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717. 2008.
Ref Type: Generic
- (287) Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, Dimitrov NV, Brown AM, Wickerham DL, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1005-18.
- (288) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717. 2008.
Ref Type: Generic
- (289) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- (290) Chapman JA, Lickley HL, Trudeau ME, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, et al. Ascertaining prognosis for breast cancer in node-negative patients with innovative survival analysis. *Breast J* 2006 Jan;12(1):37-47.
- (291) Curtis E, Quale C, Haggstrom D, Smith-Bindman R. Racial and ethnic differences in breast cancer survival: how much is explained by screening, tumor severity, biology, treatment, comorbidities, and demographics? *Cancer* 2008 Jan 1;112(1):171-80.